



Calix[6]arènes présentant une chiralité inhérente

Nicolas Menard

► To cite this version:

Nicolas Menard. Calix[6]arènes présentant une chiralité inhérente. Chimie organique. Université René Descartes - Paris V, 2012. Français. NNT : 2012PA05P657 . tel-01154339

HAL Id: tel-01154339

<https://theses.hal.science/tel-01154339>

Submitted on 21 May 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Calix[6]arènes présentant une chiralité inhérente

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le mardi 6 novembre 2012

pour l'obtention du grade de

Docteur de l'Université Paris Descartes

(spécialité chimie)

par

Nicolas MENARD

sous la direction de

Dr. Benoît COLASSON

Pr. Olivia REINAUD

devant le jury composé de

Dr. Benoît COLASSON	Directeur de thèse
Dr. Jeanne CRASSOUS	Rapporteur
Dr. Nicolas LE POUL	Examineur
Pr. Olivia REINAUD	Directrice de thèse
Pr. Jean-Pierre SAUVAGE	Examineur
Pr. Matthieu SOLLOGOUB	Rapporteur

Remerciements

Ce manuscrit présente le travail de thèse réalisé au Laboratoire de Chimie et Biochimie Pharmacologiques et Toxicologiques (UMR 8601) dans l'équipe Chimie Bioinorganique Supramoléculaire. Au terme de trois années, je tiens à exprimer ma gratitude à tous ceux qui, de très près ou de plus loin, ont contribué à la réalisation de ce projet.

Cette thèse a été financée par une bourse AMN. Je tiens tout d'abord à exprimer toute ma gratitude envers l'École Normale Supérieure, particulièrement le département de Chimie, pour leur soutien scientifique, moral et financier depuis mon intégration à l'école en 2004.

Je remercie vivement les membres du jury, en particulier les rapporteurs Dr. Jeanne Crassous et Pr. Matthieu Sollogoub, d'avoir accepté de prendre le temps de lire, commenter et évaluer ce travail.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à mes directeurs de thèse, Olivia Reinaud et Benoît Colasson, pour m'avoir fait confiance avec ce riche projet. Merci à vous deux pour votre disponibilité sans faille. Pendant des heures nous avons analysé des spectres RMN et nous nous sommes posés mille questions. Merci de m'avoir aidé à décortiquer ce sujet complexe. Sans votre compétence, vos idées et vos précieux conseils, je ne serais pas arrivé très loin. Merci Benoît de m'avoir montré la beauté des objets que nous manipulons. Merci Olivia de m'avoir enseigné la rédaction d'un article, ainsi que la valeur du contenu d'un tube RMN : « Alors tu le divises en deux. Non... en trois ! Dans le premier tu rajoutes NaOD, dans le deuxième DCl. Et si ça marche pas, tu évapores le troisième et tu le reprends dans du chloroforme. Mais tu passes ton solvant sur alumine basique avant... Tu vois tout ce que tu peux faire avec un tube RMN ? »

J'adresse également mes plus sincères remerciements aux collaborateurs qui ont contribué à ce travail : Yohann Hériot et Nicolas Le Poul de l'équipe d'Yves Le Mest (Laboratoire de Chimie, Électrochimie Moléculaires et Chimie Analytique - Université de Bretagne Occidentale) pour les expériences d'électrochimie sur les complexes de cuivre, Manuel Lejeune et Alex Inthasot de l'équipe d'Ivan Jabin (Laboratoire de Chimie Organique - Université Libre de Bruxelles) pour la synthèse des dérivés du calix[6]tren et Yves Jacquot (Laboratoire des BioMolécules - École Normale Supérieure) pour les expériences de dichroïsme circulaire. Tous ont porté un intérêt sincère à ces recherches et je leur en suis très reconnaissant.

Ces trois années n'auraient jamais abouti sans le soutien quotidien de tous les membres de l'équipe. Un grand merci à tous mes camarades pour leur bienveillance et leur amitié. C'est grâce à vous que l'ambiance de travail est si agréable dans notre équipe. Merci Diana d'avoir apporté la Kölsh dans nos vies, et merci pour cet inoubliable week-end chez toi. Petite Olivia, merci pour ta gentillesse et merci de prendre bien soin de nous tous, autant que tu t'occupes des distis. Jean-No, merci pour les gâteaux du lundi matin, tes écrans de veille magiques et tes sujets de discussion au restaurant. Aussi, merci aussi de m'avoir fait découvrir l'analogie entre certains artistes et mon travail de thèse. Mon petit Andrea, merci pour les fous rires et ta musique de bon goût, particulièrement « Pourquoi pourquoi tout ça n'arrive qu'à moi ? » que je n'aurais jamais cru autant fredonner. Courage pour la

dernière année, continue à détruire ton calix de tous les côtés, et prends bien soin de mon bureau. Stéphanie, merci de me tenir tête systématiquement, tout le temps et pour tout, y compris en ce qui concerne ton ordre d'apparition dans cette page de remerciements. Avec toi, il faut se bagarrer mais ça m'aura bien amusé! Bisou à Josiane, dont je continuerai à lire l'horoscope. Karine, merci pour ta bonne humeur permanente, ton soutien quand j'en ai eu besoin, ta fidélité au toutouyoutou et tes histoires improbables avec les étudiants ou leurs protecteurs ouzbeks. Vous allez me manquer les filles!

Je tiens également à saluer les anciens de l'équipe : Cyrille, Claudia, Nicolas B., mais aussi Grégos, Alex Baccouche, mes stagiaires Sonia et Élodie. Et je souhaite bon courage à Alex Inthasot pour sa thèse qui s'inscrit, en partie, dans la continuité de mon travail.

Je tiens à remercier très sincèrement Hélène Mauro et Assia Hessani pour les analyses de masse. L'une après l'autre, vous avez combiné compétence et disponibilité pour un résultat formidable! Parce que sans eux, j'aurais été plus d'une fois coincé, merci à Claude Chopard pour l'apprentissage de la HPLC, ce qui a réglé bien des soucis analytiques et à Gildas Bertho pour l'apprentissage des mille et une façons d'utiliser la RMN, particulièrement les expériences à très basse température dont j'ai usé et abusé.

Merci aussi aux copains dans les autres équipes. Franck, Lilian et Delphine pour les pauses au sympathique espace livraison de la fac, entre deux bennes. En honneur de ces années ensemble, j'ai envie de prendre de la mousse dans mes mains et la souffler gracieusement vers vous. Merci à Lionel d'avoir co-fondé le club des agrégés flippés. Manal, avec qui la question « pour le manuscrit : \LaTeX ou pas \LaTeX ? » s'est posée plus d'une fois, et tous les membres de l'UMR 8601 avec qui j'échange des sourires dans les couloirs depuis trois ans : merci à vous tous. J'ai vivement apprécié votre présence à mes côtés pendant ces trois années.

Merci à mes amis, en particulier à mes petits castors pour la douceur de nos moments passés ensemble. Après le tour des mathématiciens, le marathon des thèses continue avec moi. Vivement le prochain! Une pensée toute particulière pour Blandine, ma collègue chimiste de toujours.

Merci François pour ton épaule solide. Pour le réconfort dans les moments de doute, et pour avoir supporté la période de rédaction. Ces derniers mois, tu m'as si souvent laissé l'appartement pour travailler et si souvent tu as dû passer ton temps libre sans moi. Le retour à la vie normale, c'est maintenant. Je compte bien nous en faire profiter.

Enfin, je tiens à remercier mes parents du fond du cœur pour leur soutien indéfectible depuis le début de mes études. C'est une chance formidable de se sentir épaulé dans tous ses choix et leur contribution à ce que je considère être une réussite est immense.

Sommaire

Abréviations

Chapitre 1

Introduction

1.1	La chiralité	3
1.1.1	Définition	3
1.1.2	La chiralité en chimie	3
1.1.3	Chiralité et symétries	4
1.1.4	Sources stéréogéniques associées à un élément géométrique	6
1.1.5	Chiralité inhérente au squelette de la molécule	8
1.2	Chiralité inhérente des calix[n]arènes : état de l'art	12
1.2.1	Historique	13
1.2.2	Conformations des calix[4] et calix[6]arènes	13
1.2.3	Obtention d'un calixarène présentant une chiralité inhérente	16
1.2.4	Synthèse de calix[4]arènes chiraux par condensation de fragments	16
1.2.5	Fonctionnalisations sélectives d'un précurseur symétrique	18
1.2.6	Synthèse de calix[n]arènes d'ordre supérieur ($n \geq 5$)	22
1.2.7	Dédoublment des mélanges racémiques	24
1.2.8	Synthèses stéréosélectives	26
1.2.9	Applications en reconnaissance chirale et en organocatalyse	27
1.3	Chiralité inhérente des autres systèmes cavitaires : état de l'art	29
1.3.1	Dérivés du cyclotrivéatrylène	29
1.3.2	Cyclodextrines	32
1.3.3	Résorcin[4]arènes	33
1.4	Construction d'un récepteur moléculaire présentant une chiralité inhérente à base de calix[6]arène	36
1.4.1	Déficiene des modèles existants	36
1.4.2	Nos récepteurs achiraux	37
1.4.3	Objectifs	38

Bibliographie du chapitre

41

Chapitre 2

Monofonctionnalisation de calix[6]arènes tris-imidazole

2.1	Stratégie de monofonctionnalisation	45
2.1.1	Autour de la désymétrisation	45
2.1.2	Cahier des charges de la réaction de monofonctionnalisation	49
2.1.3	Présentation de la réaction « monoclick »	50
2.2	Synthèse du complexe précurseur $[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{N}_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$	51
2.3	Monoclick avec les aminoacétylènes C_nNH_2 ($n = 3, 4, 5$)	52
2.3.1	Synthèse des réactifs	53
2.3.2	Synthèse et caractérisation des produits monofonctionnalisés	54
2.3.3	Compétitions entre amines aliphatiques	60
2.3.4	Analyse conformationnelle : rationalisation de la longueur optimale de l'espaceur	65
2.3.5	Dynamique de l'inversion hélicoïdale au centre métallique	68
2.3.6	Conclusion générale sur la longueur de l'espaceur	73
2.4	Monoclick avec l'amine à espaceur benzylique ArCH_2NH_2	74
2.4.1	Synthèse du réactif	74
2.4.2	Synthèse et caractérisation de $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{ArCH}_2\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$	75
2.4.3	Analyse structurale	77
2.5	Monoclick avec un acétylène fonctionnalisé	78
2.5.1	Synthèse des réactifs	78
2.5.2	Synthèse et caractérisation des produits monofonctionnalisés	78
2.5.3	Analyse structurale en solution	79
2.5.4	Compétition avec C_4NH_2	80
2.5.5	Introduction d'autres fonctionnalités	81
2.6	Tentatives de décooordination de la chaîne amine	82
2.6.1	En compétition avec un ligand exogène	82
2.6.2	Par protonation de la fonction amine	82
2.7	Monoclick avec des hydroxyacétylènes	86
2.7.1	Hydroxyacétylènes <i>vs.</i> aminoacétylènes	86
2.7.2	Monoclick avec l'hex-5-yn-1-ol C_4OH	86
2.7.3	Monoclick avec d'autres hydroxyacétylènes	94
2.8	Conclusion du chapitre	97

Bibliographie du chapitre

99

Chapitre 3

Complexes cuivreux et cuivriques des calix[6]arènes monofonctionnalisés

3.1	Problématique	101
3.2	Complexes cuivriques des calix[6]arènes monofonctionnalisés	103

3.2.1	Complexe de référence $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \mathbf{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}](\text{ClO}_4)_2$	104
3.2.2	Complexe chaîne amine $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \mathbf{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$	108
3.2.3	Complexe chaîne alcool $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \mathbf{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{ClO}_4)_2$	110
3.2.4	Conclusion sur la caractérisation des complexes cuivriques	114
3.3	Complexes cuivreux des calix[6]arènes monofonctionnalisés	115
3.3.1	Complexe chaîne amine $[\text{Cu}^{\text{I}} \cdot \mathbf{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}]^+$	117
3.3.2	Complexe chaîne alcool $[\text{Cu}^{\text{I}} \cdot \mathbf{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{PF}_6)$	117
3.4	Mise en mouvement du bilboquet électrochimique	124
3.4.1	Choix du solvant d'étude	124
3.4.2	Étude dans CH_2Cl_2	128
3.5	Conclusion du chapitre	136

Bibliographie du chapitre

139

Chapitre 4

Complexes de calix[6]arènes chiraux : synthèse et étude des propriétés réceptrices

4.1	Synthèse d'un récepteur moléculaire chiral à base de calix[6]arène	141
4.1.1	Stratégie amine-amine	141
4.1.2	Stratégie alcool-amine	146
4.1.3	Comparaison des stratégies	149
4.1.4	Obtention d'un récepteur	149
4.1.5	Mise en évidence de la chiralité du récepteur	151
4.2	Stratégie pour l'étude de l'interaction avec un invité chiral	153
4.2.1	Différentes sources d'asymétrie	153
4.2.2	Description des asymétries	153
4.2.3	Les invités chiraux	159
4.3	Étude de l'asymétrie hélicoïdale avec la (<i>S</i>)-2-méthylbutylamine	160
4.3.1	Sur le complexe $[\text{Zn} \cdot \mathbf{X}_6 \mathbf{Me}_3 \mathbf{Imme}_3](\text{ClO}_4)_2$	160
4.3.2	Avec le complexe $[\text{Zn} \cdot \mathbf{X}_6 \mathbf{Tri}_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$	165
4.4	Inclusion d'invités chiraux dans $(\pm)\text{-}[\text{Zn} \cdot \mathbf{Bis}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}^{\text{ArCH}_2\text{NHBoc}}](\text{ClO}_4)_2$	166
4.4.1	Inclusion de (<i>S</i>)-MBA	166
4.4.2	Étude préliminaire avec l'invité dérivé de l'alanine (2)	168
4.4.3	Inclusion de (2) dans le complexe chiral $[\text{Zn} \cdot \mathbf{Bis}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}^{\text{ArCH}_2\text{NHBoc}}](\text{ClO}_4)_2$	170
4.4.4	Inclusion de l'invité fluoré (5)	175
4.5	Conclusion du chapitre	179

Bibliographie du chapitre

181

Chapitre 5

Monofonctionnalisation du calix[6]tren

5.1	Les calix[6]azacryptands	183
5.2	Synthèse du ligand X₆trenN₃	185
5.3	Généralisation de la monoclick à d'autres modes de reconnaissance	186
5.3.1	Propriétés réceptrices de X₆tren	186
5.3.2	Un exemple : monofonctionnalisation d'un calix[6]arène tris-acide	187
5.3.3	Monoclick par complexation d'un ammonium dans le ligand neutre	188
5.3.4	Monoclick par complexation d'une molécule polaire dans le ligand perprotoné	188
5.3.5	Conclusion sur les tentatives de monofonctionnalisation sans ion Zn ²⁺	189
5.4	Réaction monoclick sur le complexe zincique	190
5.4.1	Synthèse et caractérisation du complexe zincique	190
5.4.2	Inclusion de l'hex-5-yn-1-amine C₄NH₂	192
5.4.3	Réaction monoclick avec l'hex-5-yn-1-amine C₄NH₂	192
5.4.4	Formation du complexe sodique	195
5.5	Conclusion du chapitre	196

Bibliographie du chapitre

197

Conclusion et perspectives

Partie Expérimentale

1	Matériel et méthodes	205
2	Synthèse de calix[6]arènes symétriques	207
2.1	X₆H₆	207
2.2	X₆Me₃H₃	207
2.3	X₆Me₃Imme₃ et [Zn· X₆Me₃Imme₃ ·(H ₂ O) ₂](ClO ₄) ₂	208
2.4	X₆NO₂	209
2.5	X₆NH₂ et [Zn· X₆NH₂ ·(H ₂ O)](ClO ₄) ₂	210
2.6	X₆N₃ , [Zn· X₆N₃ ·(H ₂ O)](ClO ₄) ₂ et [Cd· X₆N₃ ·(H ₂ O)](ClO ₄) ₂	211
2.7	X₆Tri_a₃ et [Zn· X₆Tri_a₃ ·(H ₂ O)](ClO ₄) ₂	212
3	Synthèse des alcools pour la monofonctionnalisation	213
3.1	6-(4-méthoxyphényl)hex-5-yn-1-ol CH₃OArC₄OH	213
3.2	6-(4-nitrophényl)hex-5-yn-1-ol NO₂OArC₄OH	214
3.3	Alcool 3-éthynylbenzylique ArCH₂OH	215
4	Synthèse des amines pour la monofonctionnalisation	216
4.1	Procédure générale	216
4.2	Pent-4-yn-1-amine C₃NH₂	217
4.3	Hex-5-yn-1-amine C₄NH₂	218
4.4	Hept-6-yn-1-amine C₅NH₂	218

4.5	3-Éthynylbenzylamine ArCH_2NH_2	219
4.6	$\text{NO}_2\text{ArC}_4\text{NH}_2$	220
4.7	$\text{CH}_3\text{OArC}_4\text{NH}_2$	221
5	Synthèse des calix[6]arènes monofonctionnalisés	223
5.1	Procédures générales pour les réactions « monoclick »	223
5.2	Caractérisations des calix[6]arènes monofonctionnalisés	223
6	Complexes cuivreux et cuivriques des calix[6]arènes monofonctionnalisés	231
6.1	$[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}} \cdot (\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_2$	231
6.2	$[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2} \cdot (\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$	231
6.3	$[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}} \cdot (\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$	232
6.4	$[\text{Cu}^{\text{I}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{ClO}_4)_2$	232
7	Protection des calix[6]arènes monofonctionnalisés avec une amine	233
7.1	Ligand $\text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}$	233
7.2	Ligand $\text{M}_{\text{ArCH}_2\text{NH}_2}$	234
7.3	Ligand $\text{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}$	234
7.4	Ligand $\text{M}_{\text{ArCH}_2\text{NHBoc}}$	235
7.5	$[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}} \cdot (\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$	235
7.6	$[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{ArCH}_2\text{NHBoc}} \cdot (\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$	236
8	Calix[6]arènes présentant une chiralité inhérente	237
8.1	$(\pm)-[\text{Zn} \cdot \text{Bis}_{\text{BnNHBoc}}^{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$	237
8.2	$(\pm)-[\text{Zn} \cdot \text{Bis}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}^{\text{BnNH}_2}](\text{ClO}_4)_2$	238
8.3	$(\pm)-[\text{Zn} \cdot \text{Bis}_{\text{C}_3\text{OH}}^{\text{BnNH}_2}](\text{ClO}_4)_2$	238
8.4	$(\pm)-[\text{Zn} \cdot \text{Bis}_{\text{C}_4\text{OH}}^{\text{BnNH}_2}](\text{ClO}_4)_2$	239
8.5	$(\pm)-[\text{Zn} \cdot \text{Bis}_{\text{NO}_2\text{ArC}_4\text{OH}}^{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$	240
8.6	Ligand $(\pm)\text{-Bis}_{\text{BnNHBoc}}^{\text{C}_4\text{NH}_2}$	241
8.7	Ligand $(\pm)\text{-Bis}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}^{\text{BnNH}_2}$	241
8.8	Ligand $(\pm)\text{-Bis}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}^{\text{BnNHBoc}}$	242
8.9	$(\pm)-[\text{Zn} \cdot \text{Bis}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}^{\text{ArCH}_2\text{NHBoc}} \cdot (\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$	242
9	Synthèse des invités chiraux	243
9.1	Invité dérivé de l'alanine	243
9.2	Invité dérivé de la 4-fluorophénylglycine	244
10	Dérivés du calix[6]tren	246
10.1	$[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{trenN}_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$	246
10.2	$[\text{Zn} \cdot \text{trenM}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$	247

Abréviations

Boc	<i>tert</i> butoxycarbonyl
CIS	Complex Induced Shift
COSY	Correlation Spectroscopy
DCM	Dichlorométhane
DMF	Diméthylformamide
ESI	Ionisation par électronébulisation
EXSY	Exchange spectroscopy
Fmoc	Fluorénylméthoxy carbonyl
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Imme	2-Méthylène-1-méthyl-1 <i>H</i> -imidazole
IR	Infra-Rouge
ITC	Isothermal Titration Calorimetry
<i>m</i>-CPBA	Acide <i>méta</i> -chloroperbenzoïque
MsCl	Chlorure de méthanesulfonyle
(<i>S</i>)-MBA	(<i>S</i>)-Méthylbutylamine
PBC	Pyramide à Base Carrée
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RPE	Résonance Paramagnétique Électronique
TA	Température Ambiante
TEA	Triéthylamine
Tf	Trifluorométhane sulfonate
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TPMA	Tris(2-pyridylméthyl)amine
TREN	Tris(2-aminoéthyl)amine
UV	Ultra-Violet

Chapitre 1

Introduction

1.1 La chiralité

1.1.1 Définition

Un objet est dit *chiral* s'il n'est pas superposable à son image dans un miroir plan [1]. Dans ce cas, l'objet et son image sont dits *énantiomorphes* (des mots grecs *εναντιος* et *μορφη* signifiant « formes opposées ») et ils possèdent la propriété de *chiralité*. Un objet est dit *achiral* s'il n'est pas chiral. Le terme dérive du mot grec désignant l'objet chiral le plus familier : la main, *χειρ* (Figure 1.1). L'appellation et sa définition ont pour la première fois été énoncées par Lord Kelvin en 1904 [2] et n'ont pas évolué depuis :

« I call any geometrical figure, or group of points, chiral, and say that it has chirality if its image in a plane mirror, ideally realized, cannot be brought to coincide with itself. »

Les formes chirales sont abondantes ; on peut citer par exemple :

- les mains et les pieds ;
- les objets et outils latéralisés associés aux mains et aux pieds (gants, chaussures, ciseaux, ouvre-boîtes, guitares, etc.) ;
- les vis ;
- un dé à six faces ;
- la coquille en spirale, caractéristique des gastéropodes.

1.1.2 La chiralité en chimie

a. Généralités

Le premier dédoublement d'un mélange racémique par Louis Pasteur (1847, [3]) a permis de corréler les propriétés de dissymétrie macroscopique d'une espèce chirale (forme des cristaux, activité optique) à sa structure moléculaire. Les travaux de Jacobus van't Hoff et de Joseph Le Bel les ont conduit à la géométrie tétraédrique du carbone (1874), rationalisant ainsi parfaitement la présence d'isomères dans la nature. Ces travaux ont été invariablement validés par l'étude des molécules chirales naturelles (notamment par Emil Fischer pour les sucres et les acides aminés, 1880-1910), la découverte de méthodes de détermination de leurs configurations absolues par diffraction des rayons X par Johannes Bijvoet en 1951 [4], et complétées par l'établissement d'une nomenclature

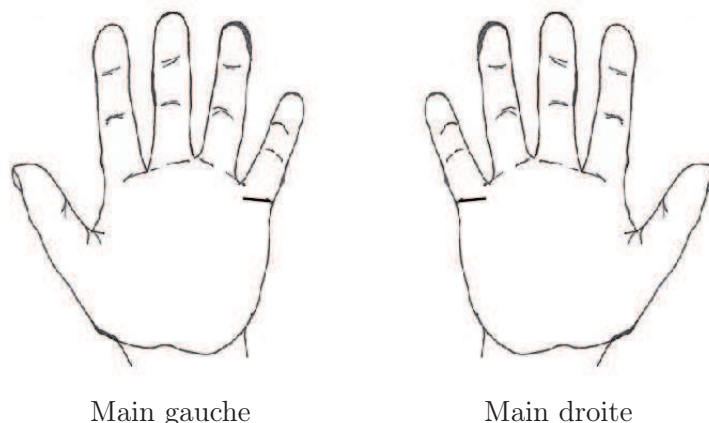


FIGURE 1.1 – Les mains sont chirales et énantiomorphes l’une de l’autre.

stéréochimie systématique (Robert Cahn, Christopher Ingold et Vladimir Prelog, 1966), par les études sur le lien entre *conformation* et *configuration* ainsi que la découverte de nouvelles formes de chiralité (Ernest Eliel, *ca.* 1965) et par le développement de méthodes de synthèses stéréosélectives. La stéréochimie a connu une expansion phénoménale depuis un siècle et demi. Elle relève de nombreuses disciplines comme la cristallographie ou la biologie et elle est devenue indissociable de la synthèse organique.

Dans ce cadre chimique, on dit de deux molécules à structures énantiomorphes qu’elles sont *énantiomères*.

1.1.3 Chiralité et symétries

Le domaine a également bénéficié d’une conceptualisation mathématique importante. On peut définir mathématiquement la chiralité d’un objet (et donc d’une molécule) de deux façons équivalentes : par la géométrie ou par l’algèbre.

Définition géométrique Un objet d’un espace euclidien est achiral s’il existe un antidéplacement, c’est-à-dire une inversion par rapport à un point ou une rotation couplée à une inversion par rapport à un point, qui le laisse invariant. En particulier, dans un espace de dimension trois, toute figure présentant un centre de symétrie ou un plan de symétrie est achirale¹. C’est donc par l’absence de ces éléments de symétrie que naît la chiralité. Toutefois, un objet chiral peut posséder des éléments de symétrie, notamment des axes.

Définition algébrique La chiralité émerge d’une dissymétrie dans la molécule, due à l’arrangement spatial des atomes, ce qui limite ses opérations de symétrie. La définition mathématique de la chiralité énoncée au paragraphe précédent peut être adaptée à une molécule en considérant son groupe ponctuel de symétrie : une molécule est chirale si son groupe ponctuel de symétrie ne contient pas d’axe impropre de symétrie, c’est-à-dire une rotation par rapport à un axe couplée à une symétrie par rapport à un plan perpendiculaire à cet axe S_n [3]. Les deux définitions mathé-

1. La réciproque n’est cependant pas vraie. Il existe des figures achirales ne présentant ni centre ni plan de symétrie.

matiques sont équivalentes car une rotation impropre est équivalente à une rotation couplée à une inversion par rapport à un point.

Ainsi, sont achirales toutes les molécules appartenant aux groupes ponctuels contenant des axes impropres de rotation S_n , en particulier des plans de symétrie (axe S_1) et des centres de symétrie (axe S_2) : C_s , C_i , S_n , C_{nv} , C_{nh} , D_{nd} , D_{nh} , $C_{\infty v}$, $D_{\infty h}$, T_d , O_h et I_h . Les molécules chirales appartiennent nécessairement à un des groupes de symétrie suivants :

- C_1 : le seul élément de symétrie est l'identité E ;
- C_n : hormis l'identité, on ne trouve que des axes de rotation d'ordre n ;
- D_n : contient les éléments de symétrie de C_n et n axes C_2 perpendiculaires à l'axe C_n ;
- T , O et I : ce sont les groupes dérivés du tétraèdre, de l'octaèdre et de l'isocaèdre dans lesquels il y a plusieurs axes principaux de symétrie (d'ordre 3, 4 et 5 respectivement) mais qui ne comprennent pas de plan de symétrie. Les exemples de molécules appartenant à ces groupes de symétrie sont anecdotiques.

Les molécules chirales peuvent donc facilement être classées par leurs groupes de symétrie. Comparons cependant le cyclotriguaiacylène et le cryptophane-A (Figure 1.2). Les deux molécules sont chirales et dans les deux cas l'asymétrie naît de l'arrangement des groupements méthoxy autour de la concavité. Toutefois le cyclotriguaiacylène est de symétrie C_3 alors que le cryptophane-A est de symétrie D_3 . Le groupe ponctuel de symétrie ne corrobore donc pas la nature de l'asymétrie. Il est sans doute donc plus judicieux que le chimiste qui souhaite développer des méthodes pour synthétiser des molécules chirales les classe par le(s) type(s) d'asymétrie qu'elles comportent plutôt que par leur groupe ponctuel de symétrie.

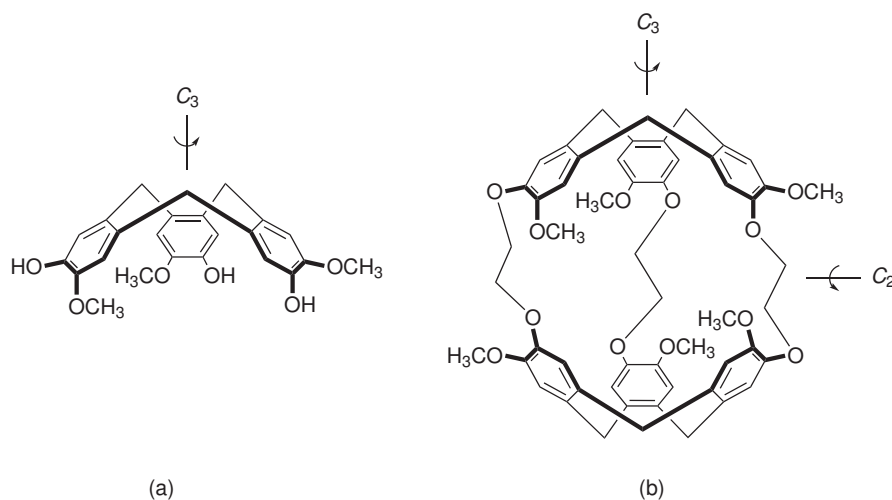


FIGURE 1.2 – Comparaison du cyclotriguaiacylène chiral (a) et du cryptophane-A (b). L'origine de la dissymétrie est la même dans les deux cas mais les deux molécules n'appartiennent pas au même groupe ponctuel de symétrie.

1.1.4 Sources stéréogéniques associées à un élément géométrique

Il s'agit dans tous les cas de sources stéréogéniques binaires² par la définition même de la chiralité faisant appel à un plan de symétrie (le miroir plan) : l'arrangement spatial des atomes ne peut se faire que de deux façons.

Dans les cas les plus classiques de chiralité, l'asymétrie de la molécule peut être associée à un élément géométrique défini par un ou plusieurs atomes, ce que détaille ce paragraphe. Dans chaque cas une nomenclature systématique à l'aide de *stéréo-descripteurs* a été développée pour rendre compte de l'arrangement spatial. On parle alors de la détermination de la *configuration absolue* de l'élément stéréogénique.

a. Chiralité ponctuelle

L'asymétrie peut naître de l'arrangement spatial de substituants différents autour d'un atome central. L'asymétrie est ici associée à un point géométrique. On dit que la chiralité est ponctuelle et le point géométrique en question est alors appelé *centre asymétrique*. L'exemple le plus fameux est le carbone asymétrique, noté C*. Il s'agit d'un carbone tétraédrique. En chimie organique, c'est la principale source ponctuelle stéréogène. De façon similaire, le silicium, l'azote, le phosphore et le soufre peuvent être des centres asymétriques (Figure 1.3). Dans le cas de l'azote pyramidal, l'inversion est généralement rapide à température ambiante, ce qui empêche toute séparation des énantiomères (Figure 1.3). Cette inversion peut tout de même être ralentie quand les substituants de l'azote sont encombrants.

Les stéréo-descripteurs associés sont *R* et *S*. La détermination de la configuration absolue d'un centre asymétrique fait appel aux règles de Cahn, Ingold et Prelog [5].

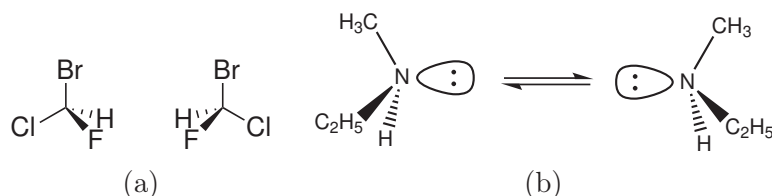


FIGURE 1.3 – Deux exemples de centre asymétrique : (a) l'atome de carbone de CHFCIBr [6] ; (b) Équilibre d'inversion de la *N,N'*-éthylméthylamine. L'atome d'azote est le centre asymétrique.

En chimie de coordination, on peut noter que les complexes octaédriques des métaux de transition portant 3 ligands bidentates présentent une chiralité ponctuelle à cause de la disposition des trois ligands autour du centre métallique. Par exemple, c'est le cas du complexe tri(éthylènediamine)chrome (III) (Figure 1.4). Les stéréo-descripteurs associés *P* et *M* (ou Δ et Λ) sont empruntés au vocabulaire de la chiralité hélicoïdale à cause de leur correspondance structurale évidente.³

b. Chiralité axiale

L'asymétrie peut être engendrée par la disposition spatiale de deux paires de substituants autour d'un axe privilégié et dans des plans différents. Dans ce cas, la chiralité est dite axiale et l'axe

2. On retrouve d'ailleurs le concept de binarité dans le mot stéréogène : « qui génère deux »

3. Voir page 9.

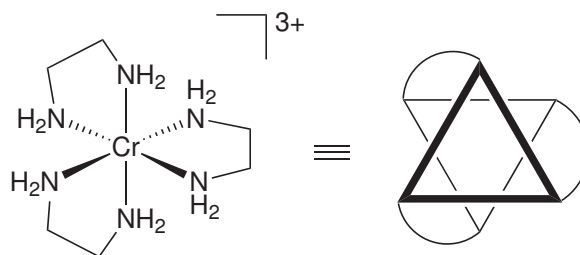


FIGURE 1.4 – Le complexe $(M)\text{-}[\text{Cr}(\text{en})_3]^{3+}$ en représentation de Cram et l'hélice gauche schématisée.

privilegié par le système est appelé *axe de chiralité*. Les exemples les plus fameux de ce type de chiralité sont les allènes (ou 1,2-diènes) et les biphényls.

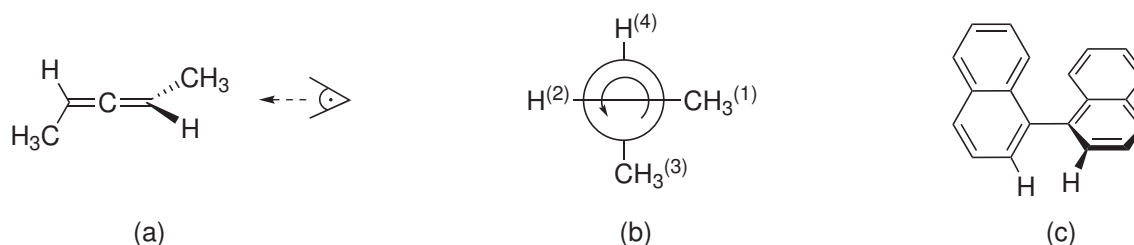


FIGURE 1.5 – (a) Représentation de Cram du (S) -1,3-diméthylallène; (b) Projection de Newman selon l'axe des doubles liaisons, et détermination de la configuration absolue (S) de la molécule. Les ordres de priorité selon les règles C.I.P. sont indiqués entre parenthèses; (c) Un autre exemple de molécule présentant une chiralité axiale : le (R) -1,1'-binaphtyle.

Dans le cas de certains allènes substitués comme le 1,3-diméthylallène (Figure 1.5(a,b)), l'axe des liaisons doubles est un axe de chiralité. Par la nature même des liaisons, il ne peut pas y avoir rotation libre des deux fragments : la molécule ne se racémise pas. Les stéréo-descripteurs R et S sont également utilisés pour désigner la chiralité axiale. La représentation de Newman dans l'axe de la molécule est alors privilégiée et les règles de Cahn, Ingold et Prelog peuvent être utilisées avec le complément suivant :

« Les groupes les plus près sont prioritaires par rapport aux groupes les plus éloignés. »

Les biaryls substitués, comme le binaphtyle (Figure 1.5(c)), se comportent de façon similaire et leur chiralité peut être décrite de la même façon. Ici aussi, le processus de racémisation correspond à la rotation d'une unité naphthyl de la molécule d'un angle π autour de l'axe de chiralité. En revanche, dans le cas des biaryls, l'axe de chiralité coïncide avec la liaison σ entre les deux unités : si les substituants en position *ortho* sont suffisamment nombreux et volumineux, la racémisation est bloquée. De façon générale, il faut que la barrière conformationnelle soit suffisamment élevée pour que les énantiomères soient séparables. Par exemple, une barrière de $92 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ à 300 K correspond à un temps de demi-vie $t_{1/2}$ de l'ordre de 15 minutes [3]. Ce nouveau concept qui lie étroitement l'émergence de la chiralité au blocage conformationnel autour d'une liaison σ est né des travaux de Christie et Kenner sur les biphényls substitués [7] et a été nommé *atropisomérisation* par Kuhn en 1933 [8].

c. Chiralité planaire

La dissymétrie peut être engendrée par la disposition d'une partie d'une molécule dans un plan et d'une autre hors de ce plan. Dans ce cas, la chiralité est dite *planaire* et le plan qui contient le plus d'atomes de la molécule est dit *plan de chiralité*. Le (*E*)-cyclooctène [9], les arènes-chromes bisubstitués en position *ortho* ou *meta* [10] et les paracyclophanes monosubstitués [11] sont des exemples de molécules présentant une chiralité planaire (Figure 1.6). Dans ces trois exemples, le plan de chiralité est respectivement le plan de la liaison alcène (en gras sur la figure), le plan du cycle aromatique et le plan du cycle aromatique portant le groupement $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$. Les stéréo-descripteurs associés à la chiralité planaire sont notés R_P et S_P .

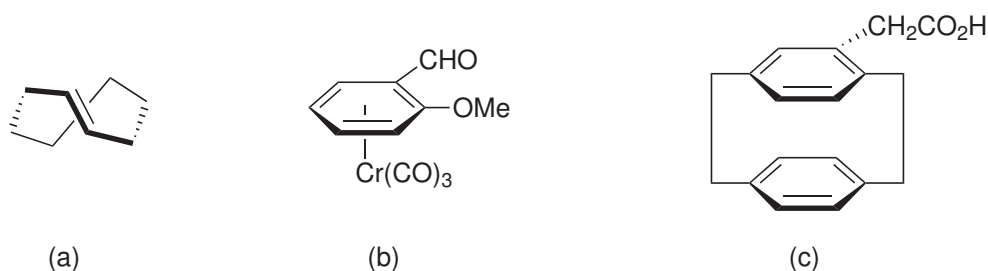


FIGURE 1.6 – Exemples de composés présentant une chiralité planaire : (a) le (*E*)-cyclooctène ; (b) un arène-chrome disubstitué en position *ortho* ; (c) un paracyclophane décrit par Cram en 1967 [11].

La cavitularine [12] est une des rares molécules naturelles connues présentant une chiralité planaire. C'est un *méto*-cyclophane. On peut remarquer qu'elle présente également une chiralité axiale (Figure 1.7).

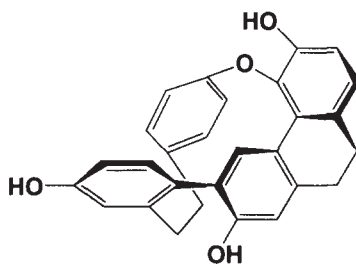
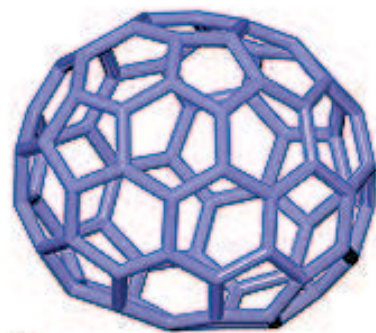


FIGURE 1.7 – La cavitularine naturelle présente deux sources d'asymétrie axiale et une source d'asymétrie planaire.

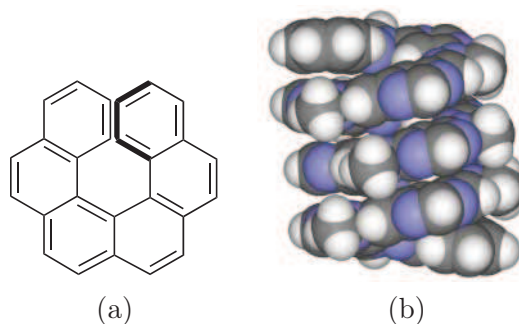
1.1.5 Chiralité inhérente au squelette de la molécule

De nouvelles formes de chiralité sont progressivement apparues avec la complexification croissante des systèmes moléculaires. Les formes dissymétriques de ces molécules leur confèrent une chiralité qui ne peut pas être décrite par la chiralité ponctuelle, axiale ou planaire. La chiralité est alors inhérente au squelette. Il s'agit en général de molécules de grande taille, voire de macromolécules ou d'assemblages supra-moléculaires. Par exemple, le fullerène C_{76} (Figure 1.8) est une molécule chirale car elle appartient au groupe ponctuel de symétrie D_2 [13].

FIGURE 1.8 – Le fullerène C_{70} .

a. Chiralité hélicoïdale

L'arrangement spatial de certaines molécules leur confère une structure hélicoïdale. La molécule peut donc adopter une forme d'hélice droite ou d'hélice gauche, qui sont images l'une de l'autre dans un miroir plan mais ne sont pas superposables : elles sont chirales et énantiomères l'une de l'autre. La chiralité hélicoïdale se rapproche de la chiralité axiale dans le sens où toutes les deux privilégient un axe. Les stéréo-descripteurs associés à la chiralité hélicoïdale sont notés P et M , selon que l'hélice est une hélice droite ou gauche, respectivement.⁴

FIGURE 1.9 – Deux exemples de composés présentant une chiralité hélicoïdale : (a) le (P)-hexahélicène ; (b) Brin de poly-hydrazone à 11 chaînons cristallisé sous la forme d'une hélice droite.

On trouve de nombreux exemples de molécules présentant une chiralité hélicoïdale. Parmi les molécules covalentes, on peut citer les hélicènes (Figure 1.9(a)). Comme il a été vu précédemment, la chiralité ponctuelle du composé de coordination tri(éthylènediamine)chrome (III) peut aussi être décrite comme une hélice (Figure 1.4). Certaines macromolécules présentent également ce type de chiralité. Le polymère polytétrafluoroéthylène PTFE $(CF_2CF_2)_n$ commercialisé sous la marque Téflon[®] n'adopte pas la conformation « zig-zag » attendue mais une structure hélicoïdale dans laquelle chaque unité CF_2 est décalée d'un angle de 167° par rapport à la précédente [14]. Certaines macromolécules ont également une forte tendance à adopter une structure hélicoïdale définie : on parle alors de *foldamères*. Les foldamères peuvent être synthétiques comme les poly-hydrzones développées par l'équipe de Jean-Marie Lehn [15] (Figure 1.9(b)) ou naturels comme les acides nucléiques (ADN, ARN). Dans le cas des ADN et ARN double-brins, il s'agit d'un assemblage supra-moléculaire car les deux brins sont reliés par des liaisons hydrogène.

4. On trouve aussi la nomenclature Δ/Λ pour hélice droite/hélice gauche.

b. Chiralité des systèmes concaves

Dans le cas des molécules concaves comme le cyclotriguaiacylène (Figure 1.2(a), page 5), la chiralité naît de l'arrangement spatial des substituants OCH_3 et OH sur les unités aromatiques. Une dissymétrie de ce type avait déjà été observée dans la chimie des calix[4]arènes. En 1982, David Gutsche synthétise le premier calix[4]arène présentant une substitution dissymétrique par oxydation sélective d'un groupe acétyl par le *m*-CPBA [16] (Schéma 1.1).

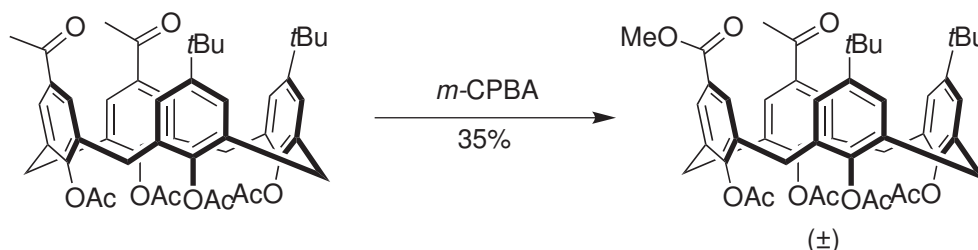


SCHÉMA 1.1 – Première synthèse d'un calixarène chiral de façon inhérente par Gutsche en 1982.

La Figure 1.10 décrit la conversion entre les deux conformations *cône*⁵ du calix[4]arène. À partir d'une structure hypothétiquement plane, la concavité est obtenue en faisant pivoter les unités phénoliques vers le haut (à droite sur la figure) ou vers le bas (à gauche). Les deux calixarènes ainsi obtenus sont chiraux⁶ et énantiomères l'un de l'autre.

Ainsi, la substitution de type ABCC des positions *para* des quatre unités aromatiques associée à la concavité de la molécule rend ce calixarène chiral : la chiralité est donc *inhérente à la structure*. Comme dans le cas du cyclotrivéatrylène, la racémisation correspond à l'inversion de concavité de la molécule. Bien sûr, les deux positions réactives du calix[4]arène initial sont parfaitement équivalentes vis-à-vis du réactif achiral *m*-CPBA et les deux énantiomères sont obtenus en mélange racémique.

En 1994, Volker Böhmer a observé que la chiralité particulière des calix[4]arènes qui possèdent au moins trois substituants différents sur trois unités aromatiques consécutives, quelles qu'elles soient, relevait de la chiralité inhérente [17]. En 2004, Luca Schiaffino connecte la notion de chiralité émergeant de la courbure d'une structure, observée par Böhmer pour les calixarènes, avec la chiralité des complexes uranyl-salophen [18] (Figure 1.11(a)). Dans ces complexes, le ligand est particulièrement encombré et ne peut être accommodé dans un plan. La structure du complexe est alors désymétrisée, ce qui le rend chiral. Comme dans le cas des calixarènes, l'interconversion entre énantiomères passe par une structure hypothétiquement plane. Ces observations l'ont conduit à formuler la généralisation suivante concernant ce type de molécules :

« In all such compounds chirality may be viewed as arising from the introduction of a curvature in an ideal planar structure that is devoid of symmetry axes in its bidimensional representation. »

Autrement dit et en français, la chiralité des systèmes concaves provient de la courbure d'une structure représentée idéalement plane qui ne possède pas d'axe de symétrie dans sa représentation plane. C'est la vision représentée dans la Figure 1.10. Schiaffino propose également une nomenclature

5. Pour les conformations des calixarènes, voir page 13.

6. Le groupe ponctuel de symétrie de ces molécules est C_1 car la seule isométrie qui laisse la molécule invariante est l'identité E .

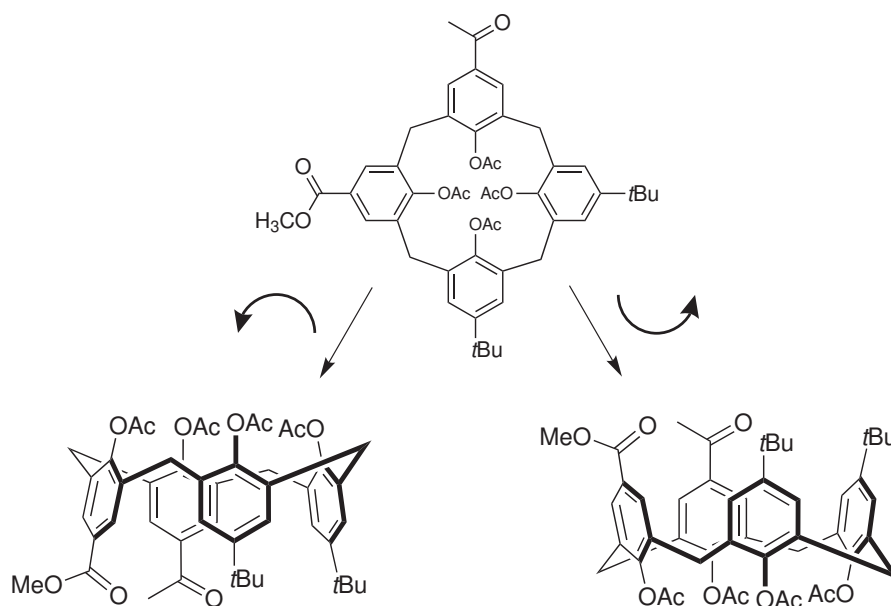


FIGURE 1.10 – Retournements possibles du calix[4]arène dissymétrique à partir d'une structure hypothétiquement plane : concavité dirigée vers le bas (gauche) ou concavité dirigée vers le haut (droite).

de la chiralité des systèmes concaves avec les stéréo-descripteurs cR et cS . Le préfixe c vient du mot anglais « curvature », qui désigne la courbure.

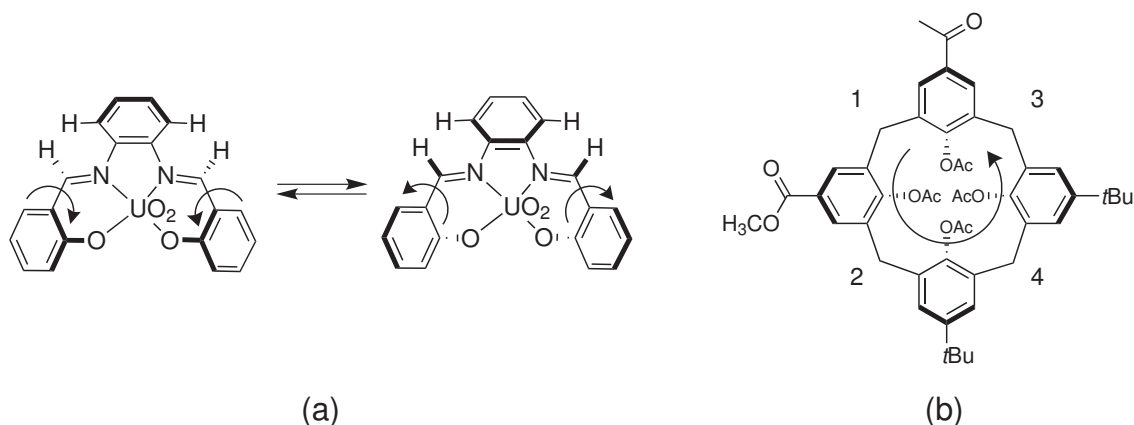


FIGURE 1.11 – (a) Équilibre entre les deux énantiomères du complexe uranyl-salophen de Schiaffino; (b) Détermination de la configuration absolue (M) d'un calix[4]arène présentant une chiralité inhérente.

La formulation de Schiaffino laisse une certaine ambiguïté. En effet, une molécule concave peut être chirale et posséder des axes de symétrie, même quand elle est représentée dans un plan. Par exemple, c'est le cas du cyclotrivératrylène représenté Figure 1.2, page 5, qui possède un axe C_3 vertical. En 2010, Agnieszka Szumna propose donc de compléter la définition de la chiralité inhérente des composés présentant une courbure [19] :

« Inherent chirality arises from the introduction of a curvature in an ideal planar structure that is devoid of perpendicular symmetry planes in its bidimensional representation. »

Grâce à ce complément mineur, la possibilité d'un axe de symétrie C_n perpendiculaire à la représentation plane de la molécule n'est plus exclue. Contrairement à Schiaffino, Szumna recommande l'utilisation des stéréo-descripteurs P et M . En 2011, Cheng-Yong Su reprend la définition de Szumna et la valide, ainsi que son choix de stéréo-descripteurs [20]. Dans le cas des calix[4]arènes, les ponts méthylènes sont numérotés de 1 à 4 selon les règles C.I.P. (Figure 1.11) et il convient de regarder l'ordre relatif des ponts numérotés 1, 2 et 3. Si un observateur regardant la face *concave* de la molécule voit les ordres de priorité dans le sens horaire, la molécule est de configuration (P) ; s'il voit les ordres de priorité dans le sens trigonométrique, la molécule est de configuration (M). Dans le cas de la Figure 1.11(b), la molécule est de configuration (M).

c. Précision sur le terme *chiralité inhérente*

Dans son article, Böhmer ne propose pas de *définition* de la chiralité inhérente. Il constate simplement que ses calixarènes présentent ce type de chiralité liée au squelette de la molécule. En revanche, Schiaffino et Szumna ont chacun proposé une définition et des stéréo-descripteurs pour la chiralité des systèmes concaves, qu'ils appellent chiralité inhérente. Leurs définitions excluent les systèmes dont la courbure est d'une nature différente, par exemple les hélices et les fullerènes. La chiralité des systèmes concaves semble pourtant être de nature similaire à la chiralité hélicoïdale : une molécule présentant une chiralité hélicoïdale s'oriente autour d'un axe et dans la chiralité des systèmes concaves, la molécule s'oriente de part et d'autre d'un plan. Dans les deux cas, la chiralité est inhérente au squelette et ne peut pas être réduite à un élément géométrique défini par des atomes, contrairement à la chiralité ponctuelle, axiale ou planaire. On pourrait alors plutôt parler de « chiralité concave », qui serait une classe de la chiralité inhérente au squelette, au même titre que la chiralité hélicoïdale.

Dans ce manuscrit, nous nous sommes intéressés à la synthèse, la caractérisation et l'étude de la chiralité associée à une cavité. En accord avec la littérature actuelle concernant les calixarènes, le terme « chiralité inhérente » désigne dans le reste de ce manuscrit la chiralité qui émerge de l'arrangement dissymétrique de substituants autour d'une molécule concave, telle qu'elle est définie par Szumna [19].

1.2 Chiralité inhérente des calix[n]arènes : état de l'art

Les phénomènes de reconnaissance moléculaire sont essentiels en biologie et conduisent à des processus chimiques hautement efficaces et sélectifs dans les conditions physiologiques. Par exemple, un enzyme sera capable d'accueillir au sein de son site actif un seul énantiomère d'un mélange racémique. Cette reconnaissance sélective est une conséquence de la chiralité des objets biologiques. Les enzymes sont chiraux car ils sont constitués d'acides aminés chiraux mais l'influence de la forme dissymétrique des poches enzymatiques n'a jamais été clairement étudiée. En d'autres termes, peut-on attribuer les sélectivités impressionnantes aux seules briques constitutives chirales ? Quelle est l'importance de leur « chiralité inhérente » dans les phénomènes de reconnaissance ?

Ces dernières décennies, les chimistes ont cherché à développer des modèles synthétiques et donc des nouvelles plateformes moléculaires concaves voire cavitaires, capables d'interagir par liaisons

faibles avec des substrats chiraux. Les calix[n]arènes constituent la plus grande famille étudiée à ces fins.⁷ Nous dédions donc cette section aux seuls calixarènes en commençant par quelques généralités sur ces macrocycles, puis nous présenterons les principales méthodes de synthèse des calixarènes d'ordre 4 et d'ordre supérieur ainsi que les méthodes d'obtention de mélanges énantio-enrichis. Pour finir, les applications des calixarènes chiraux de façon inhérente seront exposées.

1.2.1 Historique

En 1941, Alois Zinke et Erich Ziegler décrivent la synthèse de composés à haute température de fusion issus de la condensation de phénols substitués en position *para* avec du formaldéhyde, qu'ils désignent comme les macrocycles à quatre unités [21]. Dans les années 1970, C. David Gutsche consacre ses recherches à l'étude de ce type de composés. Il les nomme « calix[n]arènes », où n désigne le nombre d'unités phénoliques dans le macrocycle [22] (Schéma 1.2). Dans les années 1980, il se consacre à la méthodologie de leurs synthèses à hauts rendements, ainsi qu'à leurs fonctionnalisations [23, 24]. Si les calix[4]arènes principalement, et les calix[6]arènes ensuite, sont les membres les plus étudiés de la famille, le nombre d'unités n peut prendre les valeurs allant jusqu'à 20 [24].

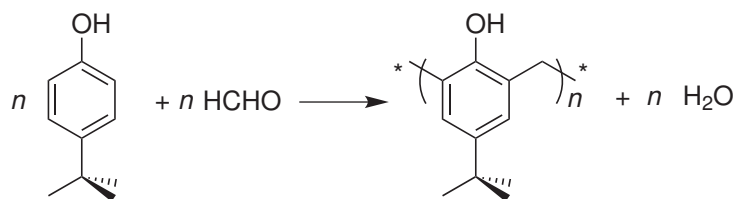


SCHÉMA 1.2 – Synthèse d'un calix[n]arène à partir de *para-tert*butylphénol et de formaldéhyde.

1.2.2 Conformations des calix[4] et calix[6]arènes

Le terme « calix[n]arènes » fait référence à la forme de vase (« calix » en grec) du calix[4]arène lorsque les quatre unités phénoliques sont orientées dans le même sens. La macromolécule a alors une forme de cône tronqué, définissant un « petit col » et un « grand col » (Figure 1.12).

Si la conformation cône est généralement la plus stable, les calixarènes sont des molécules flexibles et d'autres conformations présentent un minimum local d'énergie. Pour les calix[4]arènes, il existe trois autres conformères correspondant au retournement d'une (« cône partiel », Figure 1.13(b)) ou de deux unités aromatiques (« 1,2-alterné » s'il s'agit de deux unités adjacentes, Figure 1.13(c) ; « 1,3-alterné » s'il s'agit de deux unités opposées, Figure 1.13(d)).

La transformation d'un conformère en un autre se fait par rotation d'une unité aromatique lorsque le groupe hydroxyle pivote vers l'intérieur du cône à travers l'anneau du petit col. Dans le cas des calix[4]arènes, le passage transannulaire est bloqué dès que les fonctions hydroxyles sont éthérifiées avec un groupement au moins aussi gros qu'un propyl. Dès lors, il n'y a plus d'échange possible entre conformères et les deux antipodes optiques deviennent alors atropisomères.

Les calix[6]arènes possèdent plus d'unités aromatiques, ce qui augmente le nombre de conformères accessibles. Il existe huit façons différentes d'orienter les unités aromatiques les unes par

7. Avec la famille des cyclodextrines.

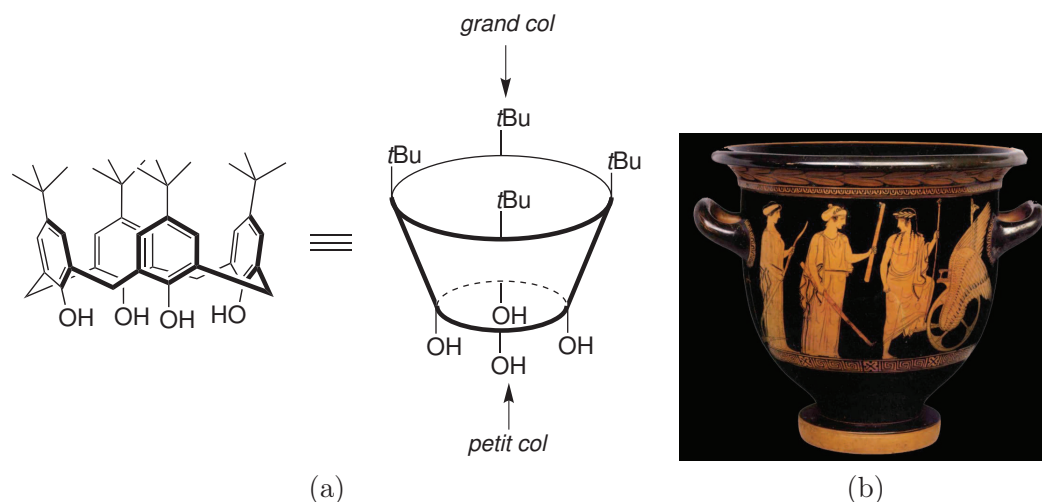


FIGURE 1.12 – (a) Un calix[4]arène en conformation cône et sa représentation schématique en cône tronqué; (b) un vase représentant le héros Hector.

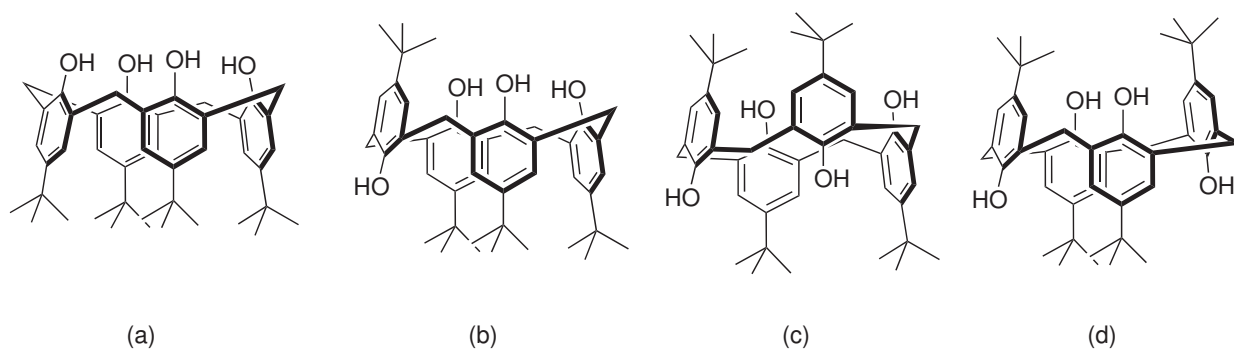


FIGURE 1.13 – Les quatre conformations de base du calix[4]arène : (a) cône, (b) cône partiel, (c) 1,2-alterné, (d) 1,3-alterné.

rapport aux autres (Figure 1.14) : soit les six unités sont dans le même sens (cône), soit une unité est retournée (cône partiel), soit deux unités sont retournées (1,2-alterné, 1,3-alterné et 1,4-alterné), soit trois unités sont retournées (1,2,3-alterné, 1,2,4-alterné, 1,3,5-alterné).

Comme pour les calix[4]arènes, l'échange entre deux conformères se fait par rotation des unités aromatiques mais dans ce cas, la plus grande taille de l'anneau du macrocycle ne permet pas *en général* de bloquer ces rotations par fonctionnalisation du petit col avec des groupements de taille raisonnable. L'équilibre entre conformations est donc présent en général. Toutefois, Seiji Shinkai a montré en 1996 que l'inversion entre les deux conformations *cône* peut être définitivement bloquée par pontage de deux aromatiques en position 1,3 [25] (Figure 1.15). Dans une telle molécule, les autres unités aromatiques gardent une liberté de rotation. L'utilisation d'un pontage en trois points en position 1,3,5 permettrait de bloquer la conformation cône et ainsi de mieux définir la cavité chirale.

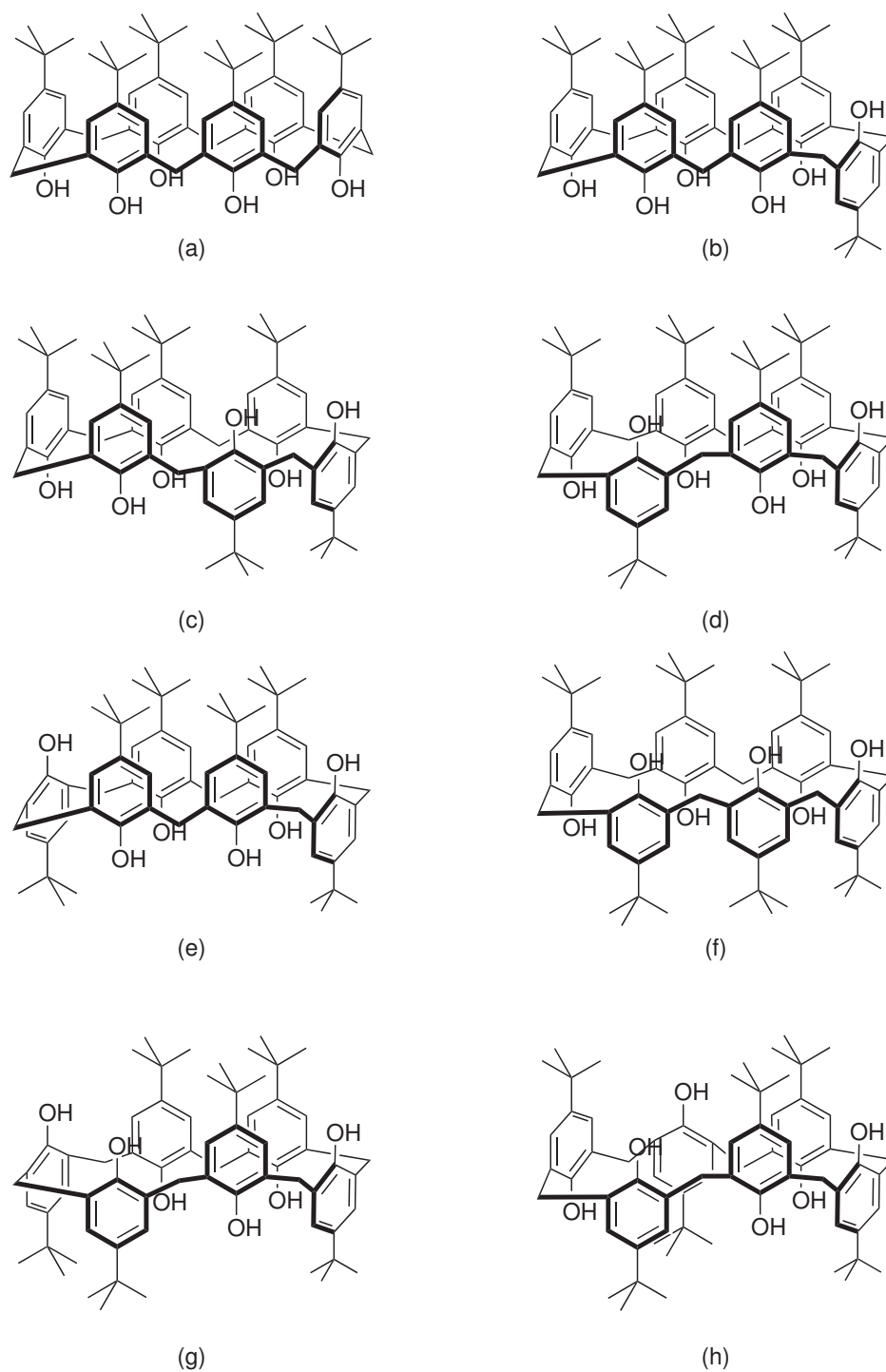


FIGURE 1.14 – Les huit conformations de base du calix[6]arène : (a) cône, (b) cône partiel, (c) 1,2-alterné, (d) 1,3-alterné, (e) 1,4-alterné, (f) 1,2,3-alterné, (g) 1,2,4-alterné (h) 1,3,5-alterné.

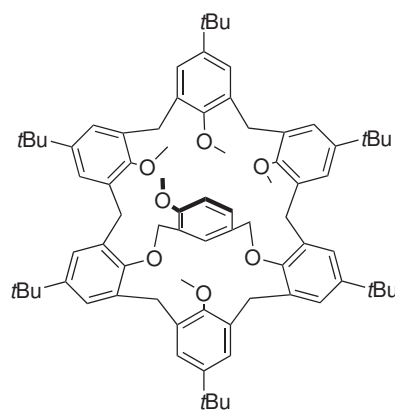


FIGURE 1.15 – Calix[6]arène ponté en position 1,3. Dans ce cas, l'inversion *côte-cône* est bloquée.

1.2.3 Obtention d'un calixarène présentant une chiralité inhérente

Il existe un très grand nombre de façons d'introduire, sur un calixarène symétrique, la dissymétrie nécessaire à l'obtention d'un composé présentant une chiralité inhérente. On peut cependant en énumérer les principales :

- La première façon consiste à désymétriser la molécule en différenciant les unités aromatiques. Dans le cas des calix[4]arènes, il suffit d'obtenir un motif de type ABCC⁸ mais un motif de type ABCD convient également (Figure 1.16(a)). Dans le cas des calix[6]arènes, les motifs de substitution conduisant à des espèces chirales sont très nombreux mais le plus utilisé est le motif ABACAD (Figure 1.16(b)). Cette différenciation peut être obtenue par des motifs de substitution différents (au petit col, au grand col ou une combinaison des deux) ou en utilisant l'arrangement spatial de la molécule (conformations différentes). Ce dernier cas est en général limité aux calix[4]arènes, dont on maîtrise bien les conformations. Les molécules obtenues sont alors de symétrie C_1 .
- L'introduction d'un ou plusieurs substituants en position *méta* des fonctions phénoliques permet d'éviter les plans de symétrie sur la molécule tout en autorisant éventuellement les axes. Dans le cas de la Figure 1.16(c), le calix[4]arène possède un axe C_2 vertical.

Les calix[n]arènes présentant une chiralité inhérente ont fait l'objet de nombreuses recherches depuis une vingtaine d'années. Plusieurs articles font le bilan de leurs méthodes de préparation, de séparation ainsi que de leurs applications : Böhmer en 1994 [17] et en 1997 [26], Ogden en 2010 [27], Szumna en 2010 [19] et Su en 2011 [20].

1.2.4 Synthèse de calix[4]arènes chiraux par condensation de fragments

La condensation de fragments est historiquement la première voie de synthèse de calix[4]arènes possédant ce type de chiralité. Dans cette méthode dite *rationnelle*, deux molécules se répartissent les quatre unités différentes du futur calix[4]arène, obtenu ensuite par condensation, par exemple dans la réaction représentée Schéma 1.3 [28]. Un précurseur triphénolique linéaire est condensé avec un phénol bis-bromométhylé en présence de l'acide de Lewis TiCl_4 lors d'une réaction de cyclisation [3+1] conduisant au calix[4]arène chiral obtenu en conformation cône et en mélange racémique avec

8. Chaque lettre représente une unité aromatique

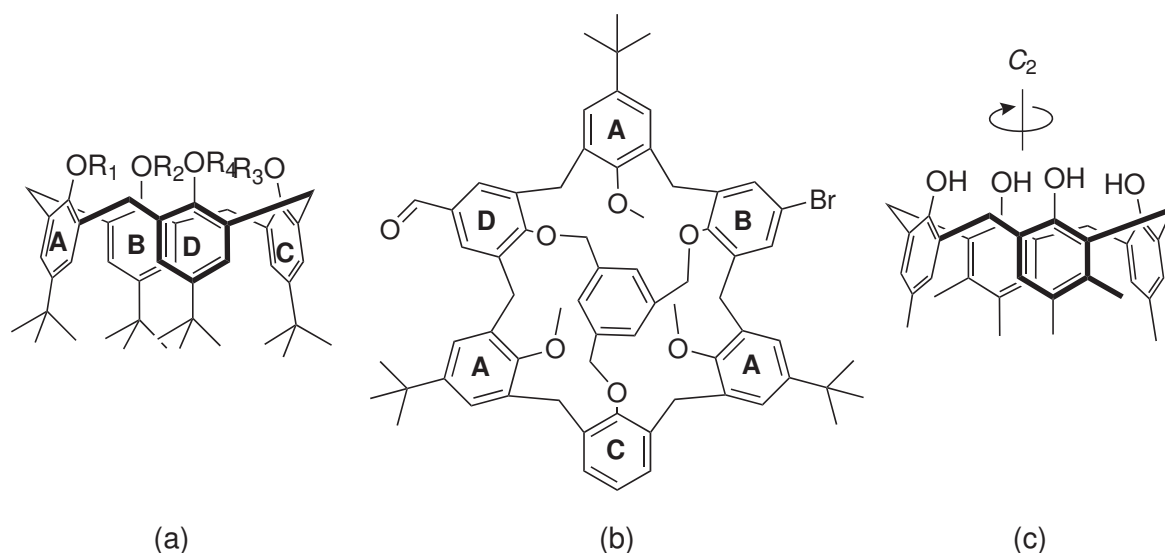


FIGURE 1.16 – Exemples de calixarènes présentant une chiralité inhérente : (a) un calix[4]arène substitué avec un motif ABCD sur le petit col, (b) un calix[6]arène avec un motif de substitution ABCBDB sur le grand col, (c) un calix[4]arène dont une unité porte un groupement méthyl en position *meta*.

un rendement de 18%. Le trimère précurseur ayant été préparé en six étapes avec un rendement de 25%, la synthèse du calix[4]arène chiral a un rendement global de 4.4%.

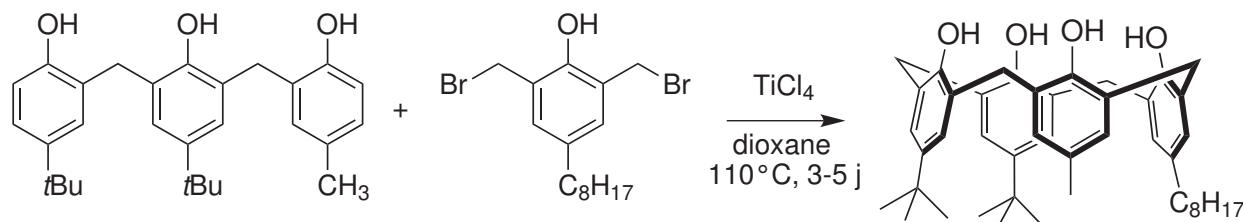


SCHÉMA 1.3 – Synthèse rationnelle d'un calix[4]arène présentant une chiralité inhérente par une condensation [3+1].

Il existe de nombreux exemples de synthèse par cette voie [17, 26]. La macrocyclisation [2+2] par condensation entre deux dimères a également été employée par Böhmer [29]. On peut aussi souligner qu'en 2010 Jeffrey Katz synthétise efficacement un azacalix[4]arène de symétrie C_2 avec un rendement de 62% par une méthode de couplage [2+2] « one-pot » (Schéma 1.4). Les deux fragments sont identiques et ne sont pas isolés avant la cyclisation.

Cette méthode a été presque exclusivement utilisée pour les calix[4]arènes et l'origine de l'asymétrie provient dans la majorité des cas d'un motif de substitution dissymétrique au grand col (position *para*), même si on peut noter la synthèse par condensation [3+1] des premiers calix[4]arènes ayant un substituant en position *méta* des fonctions phénoliques, dont le composé représenté Figure 1.16(c), par Jacques Vicens en 1987 [30].

À l'exception de la synthèse de Katz, on ne trouve plus de synthèses par fragments depuis les années 1990. En effet, même si la méthode est très versatile, la difficulté de mise en œuvre de

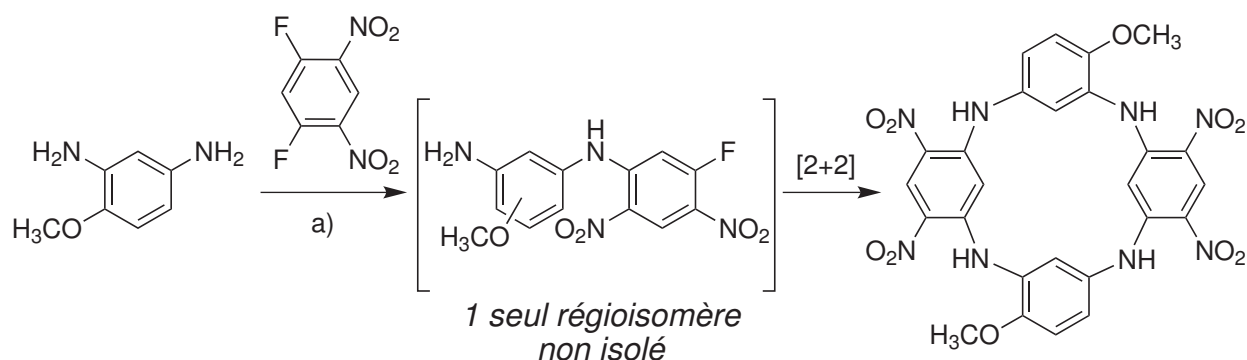


SCHÉMA 1.4 – Synthèse « one-pot » d'un azacalix[4]arène présentant une chiralité inhérente par une condensation [2+2]. a) (*i*Pr)₂NEt, DMF, 85°C, 18 h.

ces réactions, leurs purifications compliquées ainsi que leurs rendements médiocres ont rapidement poussé les chimistes à abandonner cette voie pour développer de nouvelles méthodes de synthèse à partir de calixarènes symétriques.

1.2.5 Synthèse de calix[4]arènes chiraux par fonctionnalisations sélectives d'un précurseur symétrique

La synthèse de calix[4]arènes chiraux est intimement liée au développement, depuis les années 1990, de méthodologies de mono-*O*-, di-*O*- (en position 1,2 ou 1,3), et tri-*O*-substitutions des calix[4]arènes de symétrie *C*_{4v}, de fonctionnalisations sélectives des positions *para* du grand col, et de contrôle de la conformation à l'aide d'un cation *template*. La diversification des méthodes et des structures obtenues ont permis la synthèse d'un très grand nombre de calix[4]arènes chiraux. Les exemples présentés ici ne constituent pas une liste exhaustive⁹ mais ont été choisis pour leur nature représentative des méthodes utilisées.

a. Fonctionnalisations du petit col

En 1990, Shinkai a synthétisé un calix[4]arène chiral en deux étapes : mono-*O*-alkylation sélective avec de l'hydrochlorure de 2-chlorométhylpyridine suivie de di-éthérification régiosélective en positions 2 et 3 avec du bromopropane [31] (Schéma 1.5). Le composé est obtenu en mélange racémique.

En 1991, Reinhoudt met au point une méthode de 1,2-di-*O*-alkylation sélective des calix[4]arènes symétriques par réaction de Williamson (NaH et 2.2 eq d'électrophile) qui permet d'isoler le composé *syn*-dialkylé avec des rendements compris entre 15 et 55% [32]. Cette méthode de difonctionnalisation sélective sera à l'origine de nombreux calix[4]arènes chiraux [20]. Dans toutes ces méthodes d'éthérification(s) sélective(s), la clé de la sélectivité réside dans l'utilisation du cation sodium et d'un solvant approprié. En effet, le sodium se complexe aux atomes d'oxygènes du calixarène dans un solvant non-dissociant, préorganise le système et est responsable de la sélectivité.

Parmi les autres méthodes d'obtention de calixarènes chiraux désymétrisés sur le petit col, on peut souligner l'utilisation d'un pontage dissymétrique entre deux atomes d'oxygène adjacents.

9. Pour plus d'exemples, se référer aux revues publiées [17, 19, 20, 26, 27].

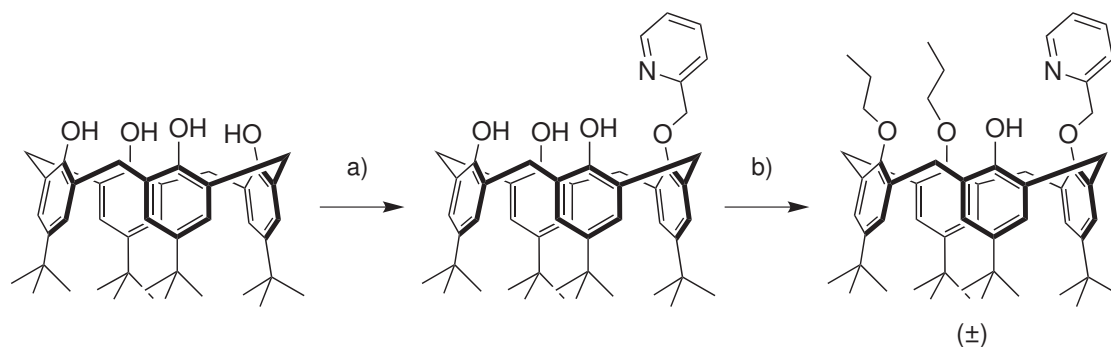


SCHÉMA 1.5 – Synthèse en deux étapes d'un calix[4]arène chiral par mono-éthérification suivie de di-éthérification. a) Hydrochlorure de 2-chlorométhylpyridine, base ; b) *n*-PrBr, base.

Cette méthode a déjà été utilisée par Toke en 1998 [33] et Liu en propose une variante en une étape en 2009 [34] : la réaction de Williamson entre le *para-tert*butylcalix[4]arène et la molécule tri-tosylée conduit majoritairement à l'éther-couronne où le calixarène a été substitué en position 1,2 (70%) (Schéma 1.6). Alors que le régioisomère 1,3 (minoritaire, 12%) est achiral (existence d'un plan de symétrie), le composé 1,2 présente une chiralité inhérente à cause de la dissymétrie du pont introduit, d'où le nom « pontage directionnel ».

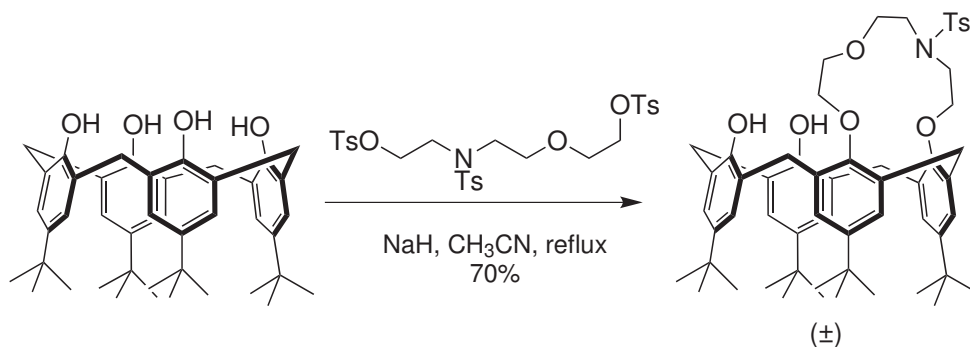


SCHÉMA 1.6 – Synthèse d'un calix[4]arène chiral par pontage dissymétrique sur deux atomes d'oxygène adjacents. Le régio-isomère minoritaire 1,3 n'est pas représenté.

Il existe de nombreux exemples de calix[4]arènes substitués asymétriquement sur le petit col. À titre d'exemple, on peut citer les molécules de Pappalardo [35] (Figure 1.17(a)), de Kalchenko [36] (Figure 1.17(b)) ou de Shu [37] (Figure 1.17(c)).

b. Fonctionnalisations du grand col

De façon similaire, les méthodes de mono- et di-fonctionnalisation sélectives en position *para* ont permis de synthétiser de nouveaux calix[4]arènes chiraux. Le premier calix[4]arène présentant une chiralité inhérente a d'ailleurs été synthétisé de cette façon (Schéma 1.1, page 10). Une fois les méthodes de désymétrisation développées sur le petit col, des désymétrisations sélectives à haut rendement du grand col ont rapidement suivi puisque les substitutions différentes sur la couronne d'oxygènes modifient considérablement la réactivité des positions *para* des cycles aromatiques correspondants [38].

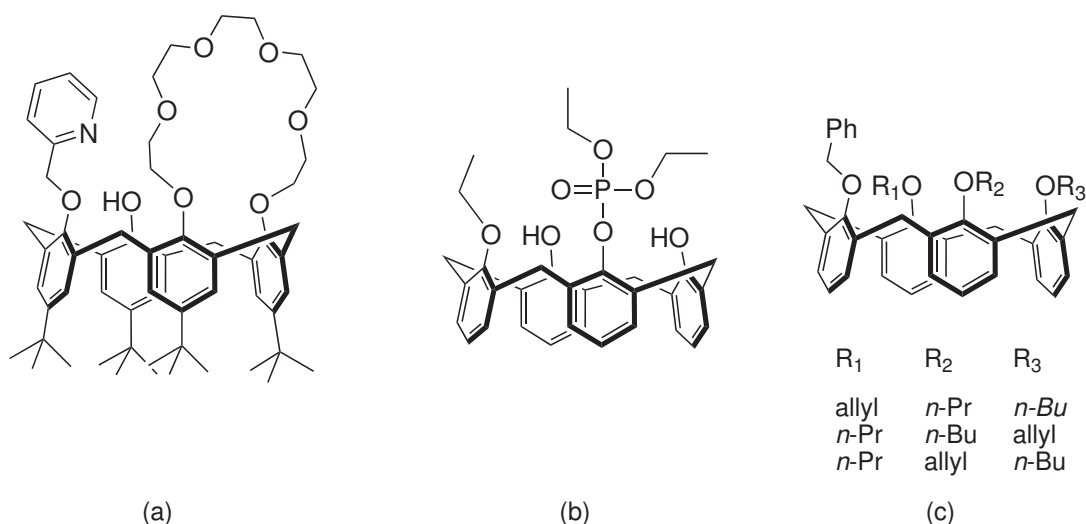


FIGURE 1.17 – Exemples de calix[4]arènes substitués asymétriquement sur le petit col.

En 2007, Shimizu décrit la synthèse d'un calix[4]arène chiral portant une fonction amine tertiaire et une fonction phénol au grand col [39] (Schéma 1.7). Le précurseur dibromé achiral désymétrisé au grand col est facilement préparable à l'échelle de plusieurs grammes en trois étapes et avec un rendement de 57% [38], à partir du calix[4]arène di-*O*-alkylé suivant la méthode de Reinhoudt décrite au paragraphe précédent [32]. Une mono-lithiation sélective, suivie de la réaction avec du DMF conduit à l'aldéhyde bromé chiral en mélange racémique, avec un très bon rendement (79%). À ce stade, la désymétrisation désirée est obtenue et un grand nombre de fonctionnalisations ultérieures sont facilement accessibles. Shimizu choisit, entre autres, de synthétiser en trois étapes un aminophénol avec un rendement de 30%.

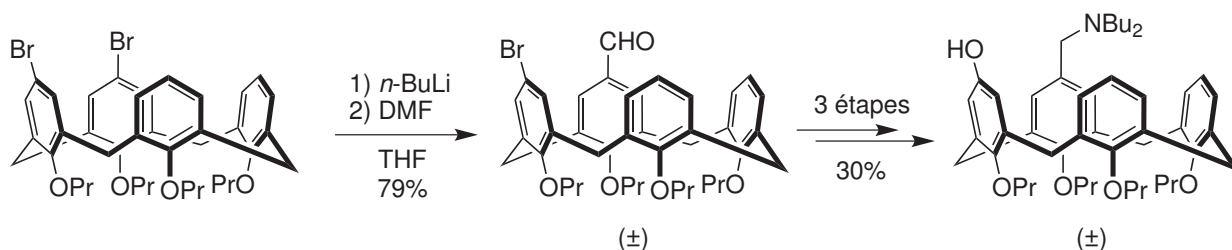


SCHÉMA 1.7 – Synthèse du calix[4]arène aminophénol chiral de façon inhérente.

Bien entendu, il est possible de combiner les dissymétries des substitutions au petit col et au grand col, comme l'a fait Kalchenko [36] (Figure 1.18).

c. Utilisation des autres conformations

Jusqu'ici, tous les calix[4]arènes chiraux rencontrés étaient obtenus en conformation cône mais il est possible de désymétriser le macrocycle par le retournement d'une ou de plusieurs de ses unités aromatiques. En 1991, Pappalardo publie le premier exemple de calix[4]arène en conformation cône partiel présentant une chiralité inhérente [40] (Figure 1.18(b)). Shinkai décrit en 1993 les premiers calix[4]arènes chiraux en conformation 1,3-alterné et propose un classement systématique de tous

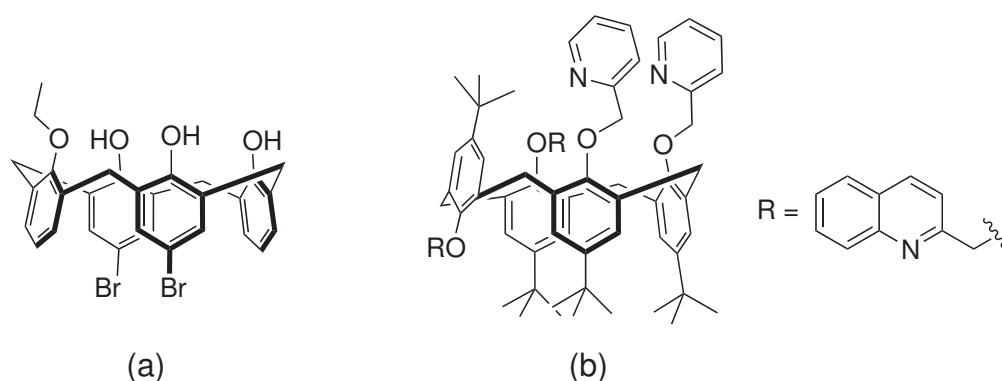


FIGURE 1.18 – (a) Calix[4]arène présentant des motifs dissymétriques au petit col et au grand col ; (b) Premier calix[4]arène présentant une chiralité inhérente en conformation cône partiel.

les conformères chiraux qu'il est possible d'obtenir à partir d'une structure calix[4]arène di-, tri- ou tétra-*O*-substituée [41]. En 2003, Shimizu a décrit des méthodes sélectives pour synthétiser les six conformères possibles du *tétra-O*-propyl-*para*-1,2-dibromocalix[6]arène [38]. La conformation cône et une conformation 1,2-alterné sont achirales mais quatre isomères présentent une chiralité inhérente : deux cônes partiels, un 1,2-alterné et un 1,3-alterné (Figure 1.19). De plus, Shimizu met en évidence l'effet *template* de différents cations alcalins. Le choix du solvant et du cation qui accompagne la base utilisée dans la réaction de Williamson est donc crucial : Na^+ (NaH , Na_2CO_3) favorise la conformation cône, K^+ (KH , $t\text{BuOK}$) favorise la conformation 1,2-alternée et Cs^+ (Cs_2CO_3) favorise la conformation cône partiel dans le DMF et la conformation 1,3-alternée dans l'acétone.

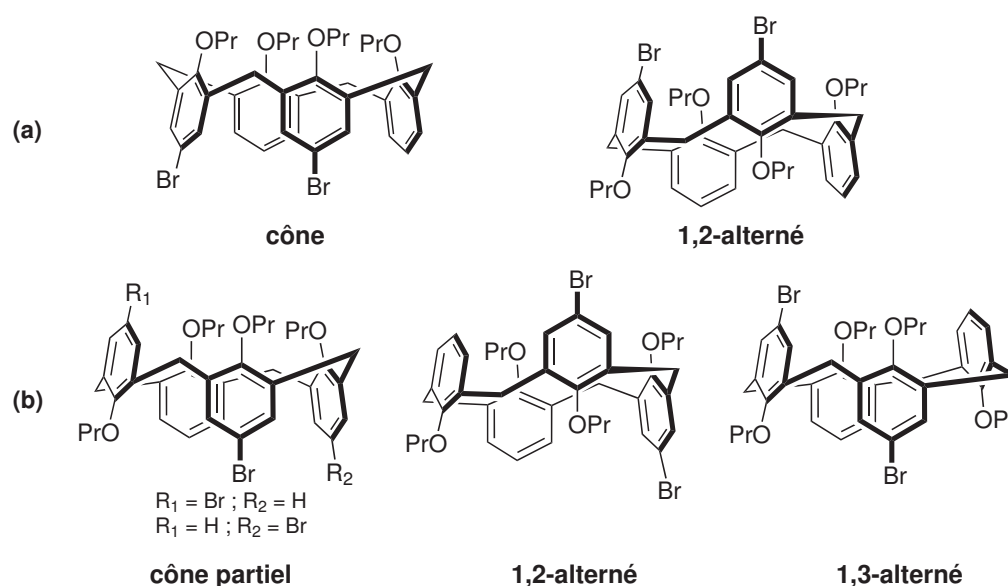


FIGURE 1.19 – Les six conformères du *tétra-O*-propyl-*para*-1,2-dibromocalix[6]arène. (a) Conformations achirales, (b) conformations chirales.

1.2.6 Synthèse de calix[n]arènes d'ordre supérieur ($n \geq 5$)

Si de nombreux calix[4]arènes chiraux de façon inhérente ont été décrits dans la littérature, il existe très peu d'exemples pour les calixarènes d'ordre supérieur. Cela est dû à la difficulté de fonctionnaliser sélectivement les plus grands macrocycles, à cause de leur plus grande flexibilité et des effets statistiques moins favorables. Les seuls exemples sont dans les familles calix[5], calix[6] et calix[8]arènes.

a. Calix[6]arènes

Après les calix[4]arènes, les calix[6]arènes sont les macrocycles les plus étudiés de la famille. Le premier exemple est décrit par Neri en 1993 [42] : le composé 1,2-diéthérifié est obtenu par réaction de Williamson avec un rendement de 35% (Figure 1.20(a)). Le composé isolé après synthèse donne en solution un mélange de conformations en échange rapide mais où les deux unités éthérifiées sont toujours *syn* (orientées dans le même sens). Sa structure moyenne présente un plan de symétrie : il est donc achiral. Cependant, le chauffage d'une solution du composé *syn* dans le tétrachloroéthylène conduit à un mélange de conformères qui sont séparés par chromatographie après retour à température ambiante. En particulier, un isomère est isolé : celui où les deux unités éthérifiées sont en *anti* et les quatre unités phénol sont en échange rapide. La conformation moyenne de l'isomère *anti* ne possède pas de plan de symétrie et présente donc une chiralité inhérente.

La plus grande flexibilité des calix[6]arènes et le nombre de conformères accessibles complique considérablement le problème. C'est pourquoi la plupart des calix[6]arènes présentant une chiralité inhérente voient leur conformation bloquée (souvent en conformation cône) par pontage à 2 ou 3 points sur le petit col. Les groupes de Gutsche et de Shinkai ont utilisé un pontage à deux points pour synthétiser des calix[6]arènes chiraux (Figures 1.20(d) et 1.15 respectivement) [43, 25]. En 1994, l'équipe de Reinhoudt a fixé un cyclotrivératrylène¹⁰ en trois points sur le petit col [44] (Figure 1.20(e)). En 2008, Le groupe d'Ivan Jabin a également greffé un cyclotrivératrylène sur un calix[6]arène avec des bras amides [45] (Figure 1.20(f)).

À ce jour, les seuls exemples de calix[6]arène présentant une substitution asymétrique sur le grand col ont été synthétisés par notre équipe [46] en 2008 suivant la méthode décrite dans ce manuscrit, et par Su en 2011 [47] (Figure 1.20(b,c)).

b. Calix[5]arènes

Les calix[5]arènes sont notoirement difficiles à synthétiser, ce qui explique qu'il en existe très peu d'exemples présentant une chiralité inhérente. En 1996, Böhmer et Pappalardo en décrivent les premiers spécimens obtenus en deux étapes à bons rendements (60-70%), par pontage sélectif des phénols du *para-tert*butylcalix[5]arène en position 1,3 suivi de mono-*O*-alkylation régiosélective en position 5 [48] (Figure 1.21(a)). Quelques autres exemples ont suivi : No en 1998 par une condensation de fragments [3+2] [49] ou encore Pappalardo en 1999 par mono-*O*-alkylation suivie d'un *syn*-pontage régiosélectif des atomes d'oxygène des aromatiques 2 et 3 [50].

10. Pour la chiralité inhérente des cyclotrivératrylènes, page 29.

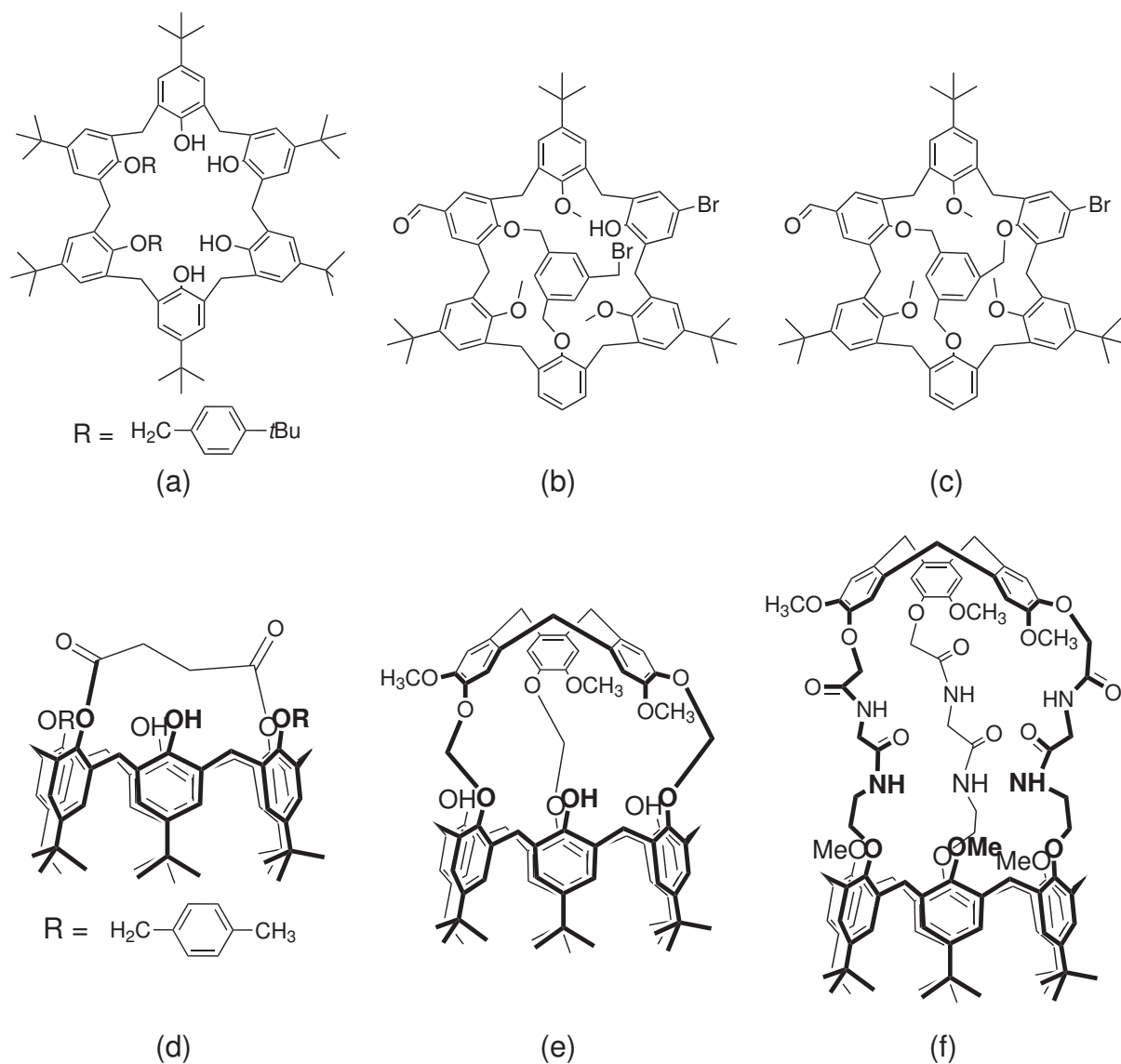


FIGURE 1.20 – Exemples de calix[6]arènes présentant une chiralité inhérente : (a) composé de Neri ; (b) composé de Su avec pontage à deux points ; (c) composé de Su avec pontage à trois points ; (d) composé de Gutsche ; (e) composé de Reinhoudt ; (f) composé de Jabin.

c. Calix[8]arènes

Le premier exemple de calix[8]arène a été présenté par Neri en 1996 par double pontage avec deux chaînes éthylène glycol [51] (Figure 1.21(b)). L'année suivante, Neri en synthétise trois autres sur le même modèle [52]. À notre connaissance, aucun nouvel exemple n'a été décrit depuis.

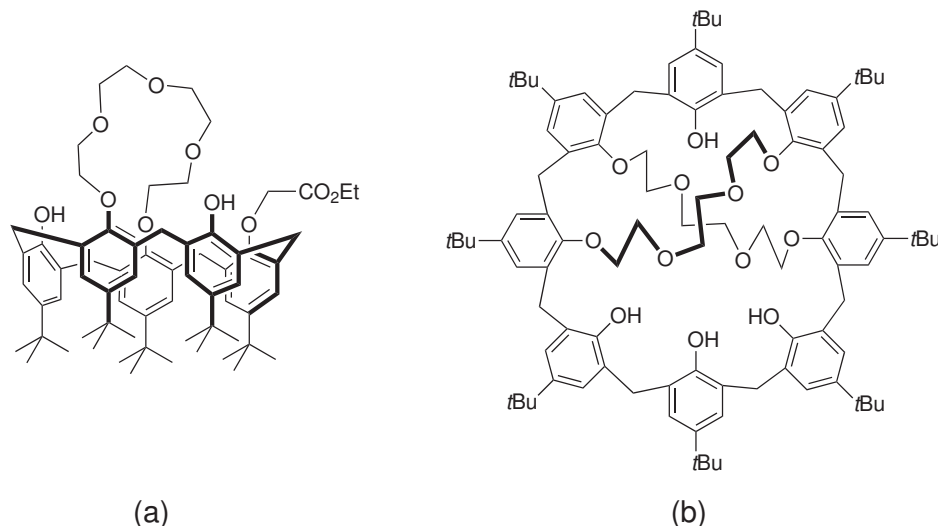


FIGURE 1.21 – (a) Calix[5]arène chiral synthétisé par Böhmer et Pappalardo en 1996. (b) Calix[8]arène synthétisé par Neri la même année.

1.2.7 Dédoublément des mélanges racémiques

Tous les calix[*n*]arènes présentés jusqu'ici ont été synthétisés en mélanges racémiques et beaucoup de ces mélanges racémiques ont été dédoublés.

a. Par HPLC chirale

La première et encore principale méthode de dédoublément est la HPLC sur phase stationnaire chirale. Pour cela, il est nécessaire que l'inversion entre les deux énantiomères soit bloquée. Comme nous l'avons vu, c'est le cas des calix[4]arènes substitués au petit col par des groupes au moins aussi gros qu'un propyl, des calixarènes d'ordre supérieur lorsqu'ils sont pontés au petit col avec au moins deux points d'accroche.

Le premier exemple de séparation est présenté par Shinkai en 1990 sur un calix[4]arène [31] (Schéma 1.5, page 19), grâce à une HPLC sur colonne chirale. Les deux énantiomères présentent des effets Cotton opposés en dichroïsme circulaire. Depuis, la HPLC chirale est une technique de choix pour dédoubler les mélanges racémiques. De nombreux calix[4]arènes ont ainsi été obtenus énantiopurs [20].

En ce qui concerne les calixarènes d'ordre supérieur, les exemples sont très peu nombreux : Pappalardo en 1999 [50], Shinkai en 1996 (Figure 1.15) [25] et Neri en 1997 [52] pour les calix[5]arènes, calix[6]arènes et calix[8]arènes, respectivement.

Les calixarènes énantiopurs ne peuvent être obtenus qu'à une échelle de quelques dizaines de milligrammes, ce qui constitue la principale limitation de cette méthode.

b. Par réaction avec une copule chirale énantiopure

Il est possible de faire réagir le mélange racémique avec une molécule énantiopure. Les diastéréoisomères formés sont théoriquement séparables par des méthodes classiques. Les énantiomères de l'aminophénol chirale de Shimizu (Schéma 1.7, page 20) ont ainsi pu être séparés par recristallisation du sel obtenu avec l'acide mandélique de configuration (*R*) dans un mélange éther/hexane.

Il existe plusieurs exemples de séparation de diastéréoisomères formés par couplage covalent. En 1993, Shinkai couple la fonction phénol restante du calix[4]arène chirale par estérification avec du chlorure de (-)-menthoxyacétyle, sépare les diastéréoisomères par chromatographie non-chirale et hydrolyse la fonction ester pour obtenir séparément les deux énantiomères correspondants [41] (Schéma 1.8). En 2005, la fonction ester éthylique calix[5]arène chirale de Böhmer et Pappalardo (Figure 1.21(a)) a été transestérifiée avec du (*R*)-BINOL par Chen et Huang [53]. Les diastéréoisomères ont pu être séparés par chromatographie. Après saponification, les deux énantiomères ont pu être isolés.

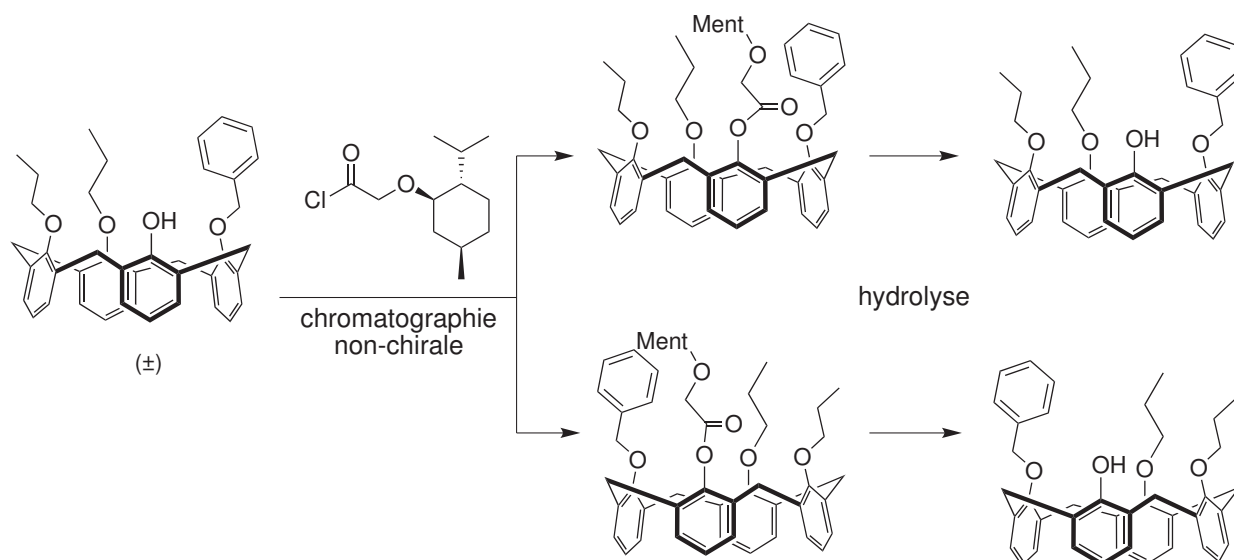


SCHÉMA 1.8 – Séparation des énantiomères d'un calix[4]arène présentant une chiralité inhérente par couplage avec du chlorure de (-)-menthoxyacétyle, séparation des diastéréoisomères et hydrolyse de la fonction ester.

En 2008, Chen et Huang séparent les énantiomères d'un calix[4]arène substitué en position *mé*ta par couplage d'un seul des énantiomères avec la Boc-(*L*)-proline et séparation des produits [54] (Schéma 1.9). C'est le seul exemple de dédoublement cinétique de calixarènes présentant une chiralité inhérente décrit à ce jour.

L'inconvénient principal de cette méthode réside dans le fait que le rendement pour chaque énantiomère est borné à 50%. Afin de palier à ce problème, certaines équipes ont développé des synthèses stéréosélectives.

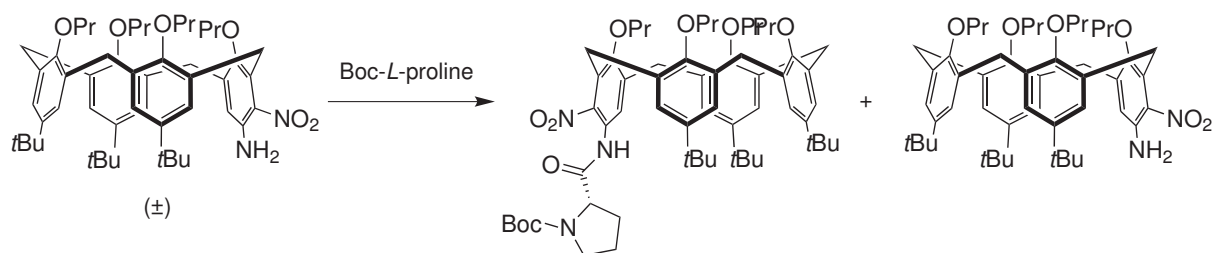


SCHÉMA 1.9 – Résolution cinétique d'un mélange racémique de calix[4]arènes : un seul des énantiomères réagit avec la Boc-(*L*)-proline.

1.2.8 Synthèses stéréosélectives

Une autre façon d'obtenir des mélanges énantio-enrichis consiste à induire l'asymétrie inhérente en présence d'un agent chiral énantiopur, grâce à une réaction diastéréosélective. Cette stratégie a été utilisée par l'équipe d'Arnott en 2009 [55]. Dans un premier temps, le calix[4]arène est monofonctionnalisé par une oxazoline chirale dérivée de la (*L*)-valine énantiopure. L'*ortho*-lithiation par le cyclopentyllithium suivie de la réaction avec le *N*-fluorobenzènesulfonimide à -78°C dans l'éther diéthylique conduit à un mélange de deux diastéréoisomères avec un rendement total de 78% et un excès diastéréoisomérique de 93% (Schéma 1.10). Après purification par chromatographie, le groupe oxazoline est clivé par réaction dans l'acide acétique à 170°C puis par de la soude concentrée à 140°C. L'acide carboxylique est ainsi obtenu énantiopur avec un rendement de 78%. La même synthèse conduite à partir de la (*D*)-valine a permis à Arnott d'obtenir également l'énantiomère correspondant.

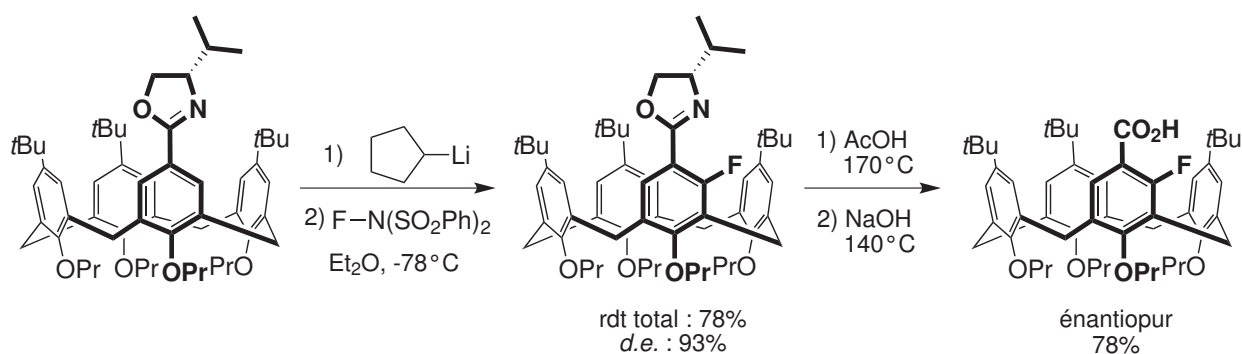


SCHÉMA 1.10 – Synthèse diastéréosélective d'un calix[4]arène présentant une chiralité inhérente.

On peut également citer le travail du groupe de Kalchenko qui a utilisé en 2007, par une méthodologie similaire, une copule camphresulfonyl pour *O*-substituer asymétriquement le petit col d'un calix[4]arène avec un excès diastéréoisomérique de 15% [56].

Enfin, Russell décrit en 1998 le premier exemple de synthèse énantiosélective d'un calix[4]arène catalysée par un enzyme avec des hauts excès énantiomériques, allant jusqu'à 100% [57].

1.2.9 Applications en reconnaissance chirale et en organocatalyse

Jusqu'à présent, la plupart des efforts ont été concentrés sur la synthèse et le dédoublement de calix[n]arènes présentant une chiralité inhérente. On ne trouve donc que quelques exemples d'utilisation en reconnaissance chirale et en catalyse asymétrique et ceux-ci se limitent à la famille des calix[4]arènes.

Un des premiers exemples d'interaction entre un calix[4]arène présentant une chiralité inhérente et une molécule chirale a été présenté par Pappalardo en 1997 [35]. La molécule présentée Figure 1.17(a) page 20, en mélange racémique, a été mise en présence des picrates de (*R*)- et (*S*)-1-phényléthylammoniums. Sur le spectre RMN ^1H (Figure 1.22), les signaux du calixarène sont dédoublés. Par exemple, les quatre singulets pour les quatre groupes *t*Bu entre 0.7 et 1.4 ppm deviennent huit singulets après addition d'un équivalent d'ammonium chiral. Cela suggère la formation de complexes diastéréoisomères, formés sans discrimination dans ce cas (pas d'excès diastéréoisomérique).

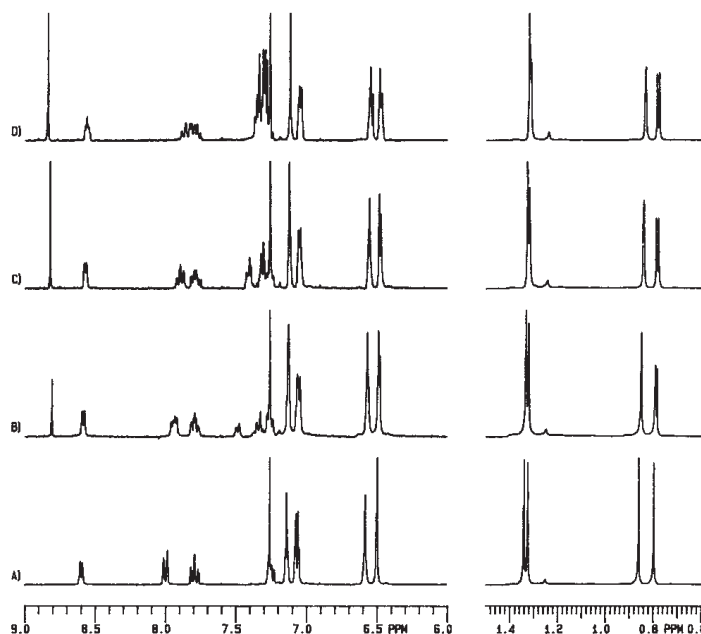


FIGURE 1.22 – RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, zoom sur les aromatiques et sur les *t*Bu). (a) Calix[4]arène chirale de Pappalardo; (b) après addition de 0.25 équivalent de picrate de (*R*)-méthylbenzylammonium; (c) 0.5 équivalent; (d) 1.0 équivalent.

En 2005, Chen et Huang synthétisent un calix[4]arène bloqué en conformation cône partiel (Figure 1.23(a)). La fonction acide carboxylique lui permet de s'associer en sels diastéréoisomères avec une molécule de leucinol (Figure 1.23(b)). Dans ce cas, l'association est différente pour les deux énantiomères : $K_a = 50 \text{ M}^{-1}$ et 143 M^{-1} dans le dichlorométhane.

De façon similaire, l'aminophénol chirale de Shimizu (Figure 1.23(c)) est capable de reconnaître les deux énantiomères de l'acide mandélique par formation de sels diastéréoisomères avec un excès diastéréoisomérique de 38%. Les deux énantiomères de l'aminophénol, ainsi que ceux de l'aminocool (Figure 1.23(c)) ont été engagés comme catalyseurs dans une réaction de Michael : l'addition 1,4 de thiophénol sur la cyclohexénone [39, 58]. Dans les deux cas, le produit d'addition désiré a été

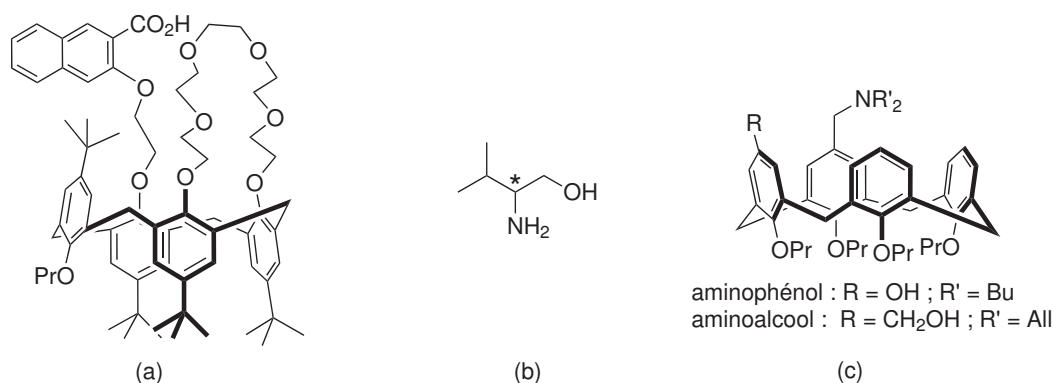


FIGURE 1.23 – (a) Calix[4]arène synthétisé par Chen et Huang; (b) la molécule de leucinol; (c) aminophénol et aminoalcool de Shimizu.

obtenu avec un bon rendement ($>90\%$) et un faible excès énantiomérique (15%). Il y a donc bien une induction asymétrique due au catalyseur calixarène, même si cette dernière est faible.

Enfin, Chen et Huang ont synthétisé en 2008 le calix[4]arène représenté Figure 1.24(a) [59]. L'asymétrie provient de deux sources : le carbone asymétrique du groupement proline et la substitution *méta* qui confère au calixarène une chiralité inhérente. Le calixarène est engagé comme catalyseur dans la réaction d'aldolisation entre le *para*-nitrobenzaldéhyde et la cyclohexanone (Figure 1.24(c)). L'aldol *anti* est obtenu avec un haut rendement, une bonne diastéréosélectivité (jusqu'à 78% suivant les conditions) et une bonne énantiosélectivité (jusqu'à 77% suivant les conditions). La réaction a également été effectuée avec le catalyseur monomérique représenté Figure 1.24(b) pour étudier l'influence de l'asymétrie inhérente sur la sélectivité de la réaction. À -20°C , le catalyseur à base de calixarène est celui qui conduit à la meilleure énantiosélectivité, ce qui suggère que l'asymétrie inhérente du calixarène a une influence favorable sur la sélectivité de la réaction. En revanche, aucun effet d'origine cavitaire n'a été mis en évidence.

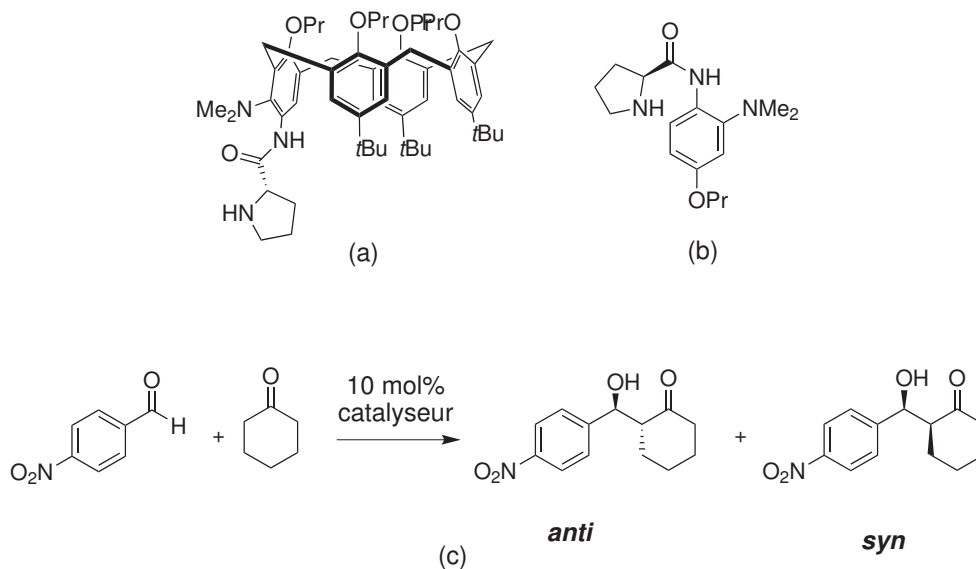


FIGURE 1.24 – (a) Catalyseur calix[4]arène; (b) catalyseur monomérique; (c) réaction d'aldolisation.

1.3 Chiralité inhérente des autres systèmes cavitaires : état de l'art

Si les calixarènes sont les cavités les plus étudiées, l'intérêt croissant pour ce sujet a donné lieu au développement d'autres molécules concaves chirales, à des études sur la résolution des mélanges racémiques et sur leurs applications en reconnaissance énantiosélective et en catalyse asymétrique. Parmi ces molécules concaves classiquement étudiées, on trouve en particulier les cyclodextrines, les résorcinarènes et dérivés des cyclotrivratriylènes.

1.3.1 Dérivés du cyclotrivratriylène

a. Les cyclotrivratriylènes

Le cyclotrivratriylène (CTV) est un macrocycle qui peut être synthétisé facilement par condensation de trois unités vératrole avec trois molécules de formaldéhyde (Schéma 1.11(a)). Le CTV est flexible mais se trouve majoritairement dans la conformation concave *bol*, qui possède un axe de symétrie vertical C_3 et trois plans de symétrie σ_v contenant l'axe C_3 . Son groupe ponctuel de symétrie est donc C_{3v} et la molécule est achirale. On peut obtenir facilement, par la même procédure, des dérivés dissymétriques du CTV, par exemple le cyclotriguaiacylène (CTG) à partir de trois unités guaiacol (Figure 1.2 et Schéma 1.11(b)).

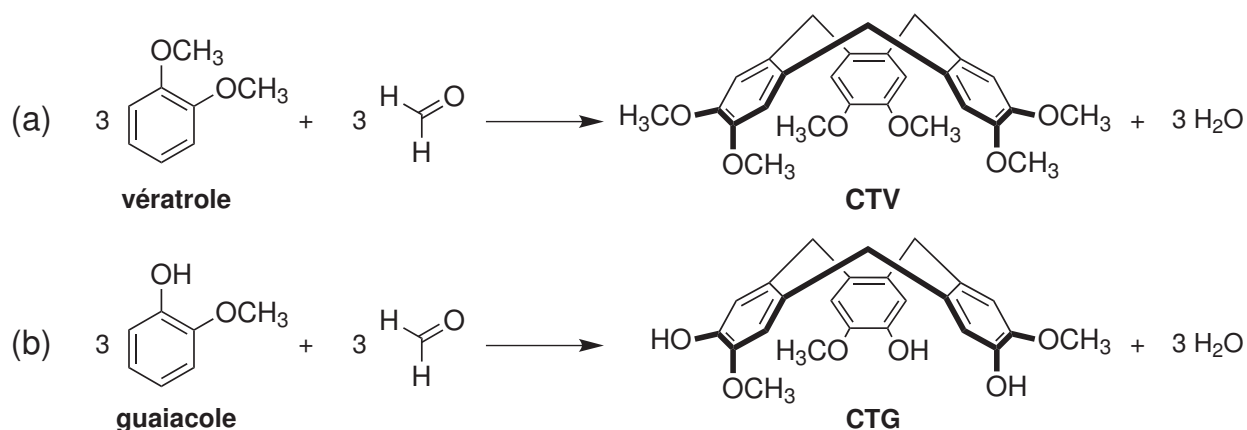


SCHÉMA 1.11 – (a) Synthèse du CTV achiral à partir de vératrole et de formaldéhyde ; (b) synthèse du CTG racémique à partir du guaiacol.

La synthèse est régiosélective car le produit majoritaire est celui dans lequel les trois cycles guaiacol sont orientés de la même manière. Grâce à cela, le cyclotriguaiacylène obtenu possède un axe de symétrie C_3 mais ne possède pas de plan σ_v : il est de symétrie C_3 et est donc chiral. Représentée hypothétiquement plane, la structure ne possède pas de plan de symétrie perpendiculaire. Le cyclotriguaiacylène présente donc une *chiralité inhérente*. L'inversion entre les deux conformations *bol* énantiomères est un processus énergétiquement coûteux : la barrière d'activation vaut $\Delta_r G^\ddagger = 110 - 115 \text{ kJ.mol}^{-1}$ [60], ce qui correspond à un temps $t_{1/2}$ de l'ordre de grandeur du mois, et est suffisamment importante pour bloquer l'inversion à température ambiante et rendre possible la résolution du mélange racémique : les énantiomères ont pu être séparés après estérification avec un acide chiral [61].

Par extension, on appelle également *cyclotrivratriylène* tout macrocycle ayant le même squelette

que le CTV, indépendamment de la substitution de ses unités aromatiques. Ainsi, d'autres CTV présentant une chiralité inhérente ont été synthétisés avec d'autres motifs de substitution sur l'unité aromatique de départ. Il est également possible d'imaginer un CTV de symétrie C_1 synthétisé à partir de trois noyaux aromatiques différents mais à notre connaissance, les seuls cyclotrivératrylènes décrits à ce jour à chiralité inhérente possèdent une symétrie C_3 .

Ces molécules sont intéressantes car elles sont facilement synthétisées à partir de réactifs commerciaux bon marché en une étape et les énantiomères peuvent être séparés. En revanche, elles ne définissent qu'une cavité large et peu profonde, peu apte à la reconnaissance énantiosélective. À notre connaissance, il n'en existe aucun exemple dans la littérature.

b. Les cryptophanes

Les cryptophanes sont des molécules-cages, découvertes en 1981 par André Collet [62], formées par l'association de deux cyclotrivératrylènes, reliés entre eux de façon covalente par trois ponts (Schéma 1.12). Ainsi, l'expérimentateur a plusieurs degrés de contrôle sur le cryptophane formé :

- la nature de R_1 et R_2 . Si $R_1 = R_2$, le cryptophane est symétrique ;
- la nature du pont Y , qui permet de moduler les tailles de la cage et de son ouverture ;
- la concavité relative des deux cyclotrivératrylènes. Si les deux CTV de départ ont la même orientation de la concavité, le cryptophane obtenu est *anti* tandis que si les cavités des deux CTV sont orientées différemment, le cryptophane est *syn*. Les composés *syn* et *anti* sont diastéréoisomères.

À titre d'exemple, le cryptophane-A représenté sur la Figure 1.2 page 5 est le diastéréoisomère *anti* tel que $R_1 = R_2 = \text{OCH}_3$ et $Y = (\text{CH}_2\text{CH}_2)$.

L'existence de deux formes diastéréoisomères, combinée à la variété chimique des substituants R_1 et R_2 et du pont Y , rend disponible un grand nombre de cryptophanes, aux volumes cavitaires, aux tailles d'ouverture, aux solubilités et donc aux propriétés de reconnaissance facilement modulables. En associant deux CTV de la sorte, les propriétés complexantes de l'objet sont considérablement accrues. Par exemple, le cryptophane-A complexe le dichlorométhane et le chloroforme dans $(\text{CDCl}_2)_2$: $K_a^{\text{CH}_2\text{Cl}_2} = 475 \text{ M}^{-1}$ et $K_a^{\text{CHCl}_3} = 230 \text{ M}^{-1}$ à 300 K [63]. Par ailleurs, le processus de racémisation est définitivement bloqué [60]. En 1985, André Collet a démontré le premier exemple de reconnaissance énantiosélective par un cryptophane : le cryptophane-C ($R_1 = \text{OCH}_3$, $R_2 = \text{H}$ et $Y = (\text{CH}_2\text{CH}_2)$) a permis le dédoublement du mélange racémique de CHFCIBr [6] ainsi que la détermination de la configuration absolue des deux énantiomères [64].

En 2011, Jean-Pierre Dutasta présente le premier exemple d'utilisation d'hémicryptophanes¹¹ présentant une chiralité inhérente pour complexer énantiosélectivement des α - et β -glucosides [65] (Figure 1.25).

11. Les hémicryptophanes sont des molécules-cages ditopiques inspirées des cryptophanes ne possédant qu'une seule unité cyclotrivératrylène.

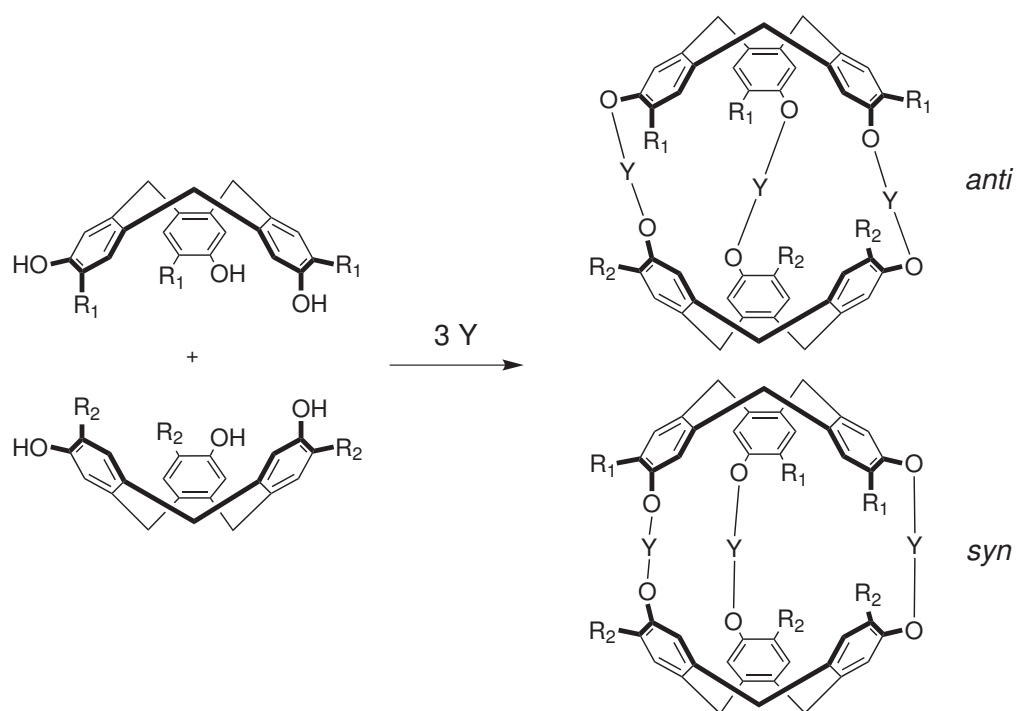


SCHÉMA 1.12 – Schéma général de synthèse d'un cryptophane à partir de deux unités cyclotrivé-ratrylène et trois « ponts ». Selon l'orientation relative des deux CTV, le cryptophane *syn* ou *anti* est obtenu.

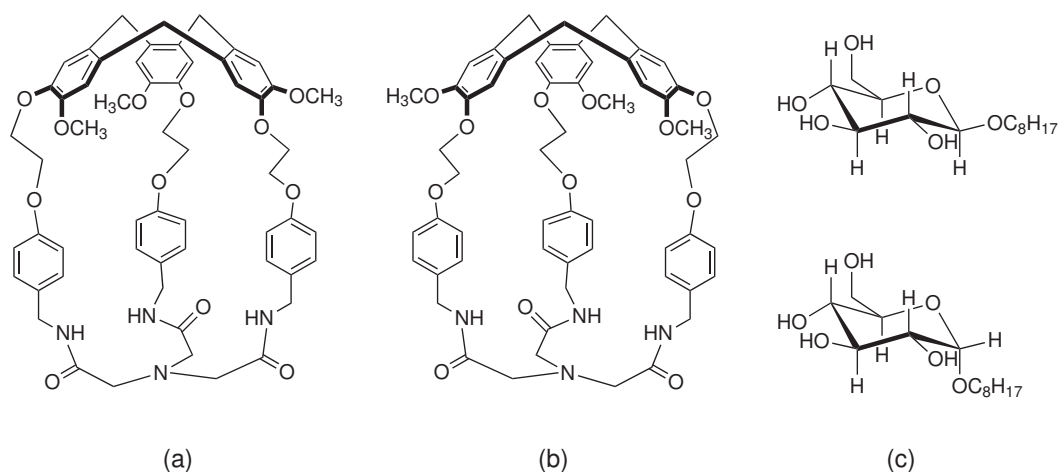


FIGURE 1.25 – Les hémicryptophanes de Dutasta et leurs invités octyl-D-glucopyranoside. (a) Énantionère (*P*) (b) Énantionère (*M*) (c) Octyl-β-D-glucopyranoside (OctβGlc, haut) et octyl-α-D-glucopyranoside (OctαGlc, bas).

1.3.2 Cyclodextrines

Les cyclodextrines (CD) sont des oligosaccharides cycliques composées de sous-unités glucopyranose liées en α -1,4. Les cyclodextrines sont classées en familles en fonction de leur nombre de sous-unités; les plus étudiées sont constituées de 6 (α -, Figure 1.26), 7 (β -) ou 8 unités (γ -cyclodextrine). Ces macrocycles ont une forme de cône tronqué, formant en leur centre une cavité hydrophobe capable d'accueillir des molécules invitées.

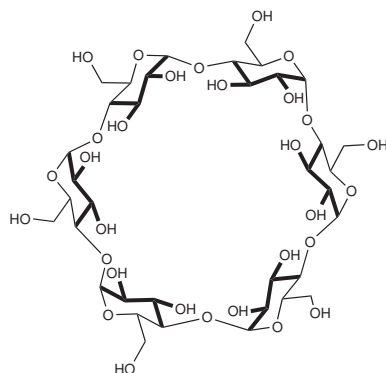


FIGURE 1.26 – Structure d'une α -cyclodextrine.

Chaque unité glucopyranose possède cinq atomes de carbone asymétriques et les cyclodextrines ne possèdent ni plan ni centre de symétrie. Les α -, β - et γ -cyclodextrines appartiennent aux groupes ponctuels de symétrie C_6 , C_7 et C_8 , respectivement. Elles sont donc chirales. *A priori*, la présence de tant de centres asymétriques ne fait pas des cyclodextrines des bons candidats pour des études sur la chiralité inhérente. Néanmoins en 2010, le groupe de Matthieu Sollogoub décrit une étude intéressante qui propose une méthode efficace pour introduire, en plus des asymétries ponctuelles, une asymétrie de type inhérente sur des α -CD, ainsi qu'une méthode pour découpler l'apport de chacune de ces asymétries au cours d'une réaction où la cyclodextrine est catalyseur [66].

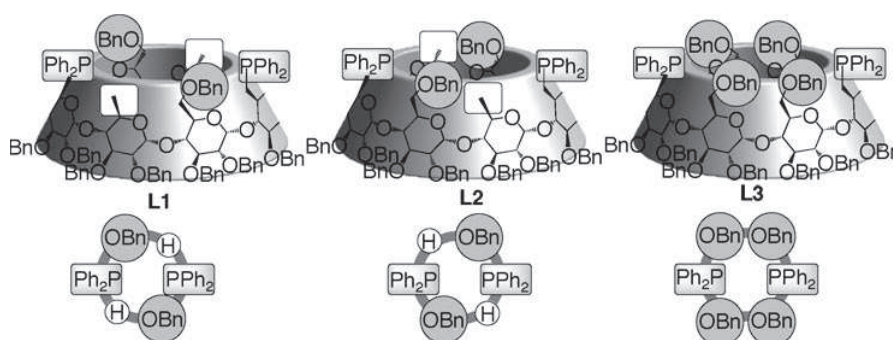


FIGURE 1.27 – Structures des ligands L_1 , L_2 et L_3 développés par Sollogoub. Sous chaque ligand est représenté le motif de substitution des atomes de carbone C_6 , vu de dessus. Cette figure est extraite de la publication [66].

Les trois bis-phosphines L_1 , L_2 et L_3 (Figure 1.27) ont été synthétisées avec de hauts rendements à partir de l' α -CD perbenzylée - de symétrie C_6 - grâce à des méthodes de déprotections régio- et diastéréosélectives très efficaces. Les trois ligands ont une symétrie C_2 , ils sont donc chiraux et ont

été obtenus énantiomériquement purs. L_1 , L_2 et L_3 ont tous les trois le même squelette α -CD mais des substitutions différentes sur le carbone 6 des unités glucosidiques. L_1 et L_2 possèdent un motif de substitution de type ABCABC avec des substituants de mêmes natures, mais disposés dans des ordres contraires : ils présentent une asymétrie inhérente et sont diastéréoisomères. L_3 , en revanche, possède un motif de substitution de type ABBABB, donc symétrique.

Les trois ligands ont été engagés avec un complexe précurseur de Pd^0 dans la réaction de Tsuji-Trost, comme catalyseurs énantiosélectifs¹² (Schéma 1.13). Les trois ligands conduisent au produit désiré. Le ligand L_3 conduit au mélange racémique : la réaction n'est donc pas énantiosélective. Le mélange obtenu avec le ligand L_1 est enrichi en un énantiomère (*e.e.* 30 %) tandis que le mélange obtenu avec le ligand L_2 est enrichi en l'autre énantiomère (*e.e.* 30 % également). Il en résulte que :

- l'asymétrie du squelette cyclodextrine n'a pas d'influence sur la sélectivité de la réaction ;
- les motifs de substitutions dissymétriques et contraires des diastéréoisomères L_1 et L_2 sont responsables de l'énantiosélectivité du couplage de Tsuji-Trost.

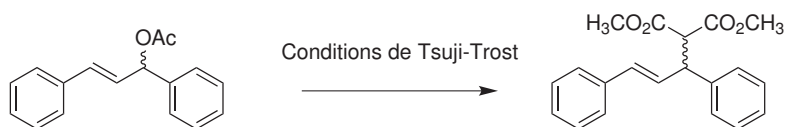


SCHÉMA 1.13 – Réaction-test de Tsuji-Trost. Les conditions réactionnelles sont les suivantes : $[\{\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Pd}(\mu\text{-Cl})\}_2]$, ligand L_1 , L_2 ou L_3 , $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Me})_2$, N,O-bis(triméthylsilyl)acétamide, acétate de potassium, CH_2Cl_2 , TA.

Par ailleurs, les spectres de dichroïsme circulaire des complexes π -allyl $[\text{L}_i\cdot\text{Pd}\cdot(\eta^3\text{-PhC}_3\text{H}_3\text{Ph})]^+$, où $i = 1$ ou 2 , sont opposés dans la zone $[350\text{-}500\text{nm}]$ où l'absorption est due aux transitions dd du palladium. Ainsi, vis-à-vis de la réaction de couplage, tout se passe comme si les ligands L_1 et L_2 étaient énantiomères, grâce à l'hétéro-tris-substitution des positions C_6 . Sollogoub propose de les appeler *pseudo-énantiomères*. Cette étude permet de découpler la chiralité ponctuelle de la cyclodextrine de sa chiralité inhérente.

Un avantage formidable de cette méthode est que les ligands sont obtenus énantipurs et avec de très bons rendements grâce à l'étonnante sélectivité (régiosélectivité et diastéréosélectivité) des réactions de déprotection des groupements benzyles. Contrairement aux autres plateformes, qui sont achirales, les pseudo-énantiomères α -CD n'ont pas à être séparés.

1.3.3 Résorcin[4]arènes

a. Résorcin[4]arènes présentant une chiralité inhérente

Les résorcin[4]arènes sont des macrocycles obtenus par condensation de quatre molécules de résorcinol avec quatre molécules d'aldéhyde (Schéma 1.14). Ce sont des molécules concaves dont la conformation la plus stable est en forme de bol. Lorsque le groupement R est une chaîne aliphatique suffisamment longue, l'inversion *bol-bol* est bloquée ce qui, lorsque la structure présente une chiralité inhérente, interdit la racémisation.

Non modifiés, les résorcin[4]arènes appartiennent au groupe ponctuel de symétrie C_{4v} et sont donc achiraux. Pour obtenir un résorcin[4]arène présentant une chiralité inhérente il faut éliminer

12. Le mécanisme du couplage de Tsuji-Trost passe par un intermédiaire palladium π -allyl.

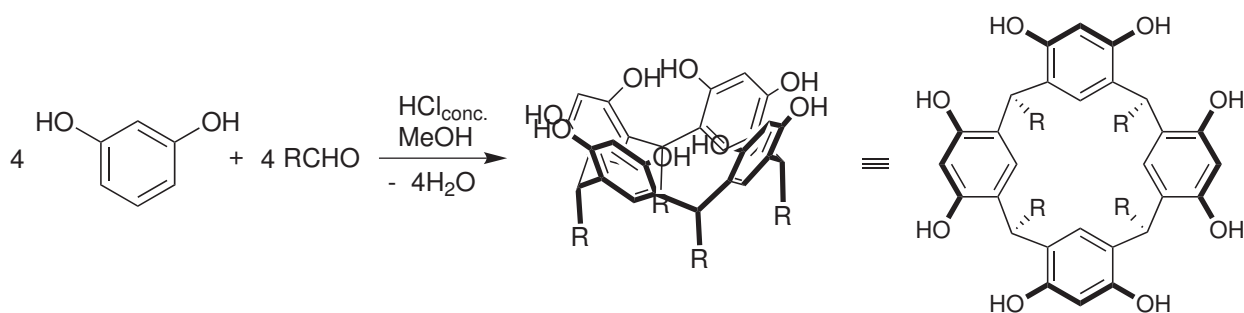


SCHÉMA 1.14 – Synthèse d'un résorcin[4]arène en conformation *bol* à partir du résorcinol et d'un aldéhyde en milieu acide.

les plans de symétrie. Le premier exemple de ce type a été présenté par Mocerino en 2000 [67]. Le résorcin[4]arène de symétrie C_4 a été obtenu en mélange racémique par condensation de 3-méthoxyphénol avec de l'octanal en présence de l'acide de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ avec un rendement de 80 % (Schéma 1.15). Ce rendement est impressionnant lorsqu'on considère le nombre de régio- et stéréo-isomères possibles. Comme explication, on peut avancer que la stabilisation de la structure est maximale lorsque la symétrie C_4 est conservée, grâce au plus grand nombre de liaisons H intramoléculaires. Les énantiomères ont pu être séparés après couplage des groupes hydroxyles restants avec des copules chirales énantio-pures et séparation des diastéréoisomères résultants [68, 69].

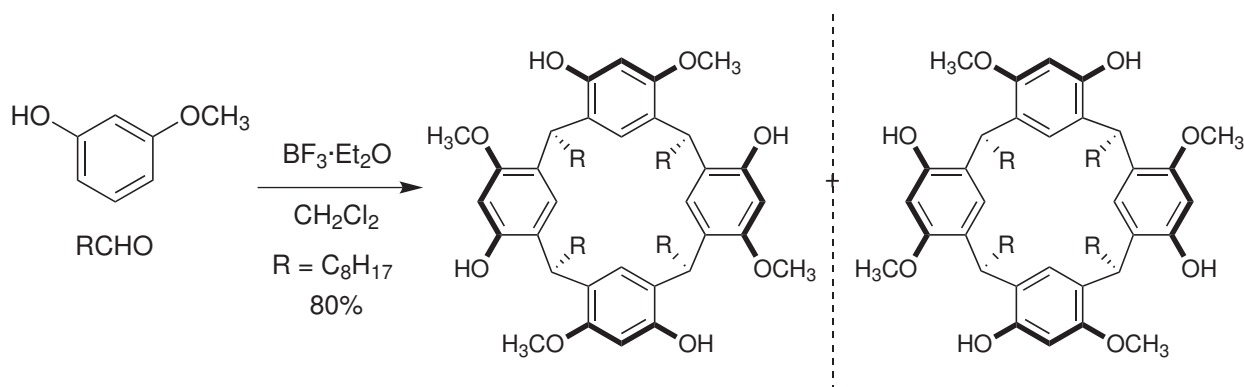


SCHÉMA 1.15 – Synthèse d'un résorcin[4]arène présentant une chiralité inhérente (symétrie C_4) en mélange racémique à partir du 3-méthoxyphénol et d'un aldéhyde en présence d'un acide de Lewis.

Cette méthode peut être généralisée à un grand nombre d'aldéhydes, mais elle se limite pour l'instant au 3-méthoxyphénol. Cela implique que pour obtenir des résorcin[4]arènes avec des fonctionnalisations différentes, il faut savoir fonctionnaliser sélectivement la molécule précédente. En 2012, Mattay présente donc une stratégie générale de fonctionnalisation de la fonction phénolique du résorcin[4]arène chiral [70]. Elle est d'abord activée sous la forme d'un triflate [71], le couplage avec le cyanure zincique catalysée au palladium conduit quantitativement au nitrile en sept jours (Figure 1.16). Le groupe nitrile a ensuite été transformée en une étape en diverses fonctions : carbo-nyle, amide, amine et alcool. Cette méthodologie est un point de départ intéressant pour augmenter l'étendue des interactions entre l'hôte résorcin[4]arène et des invités exogènes.

En 1993, Matsui fait réagir le résorcinarène avec des amines primaires et un excès de formali-

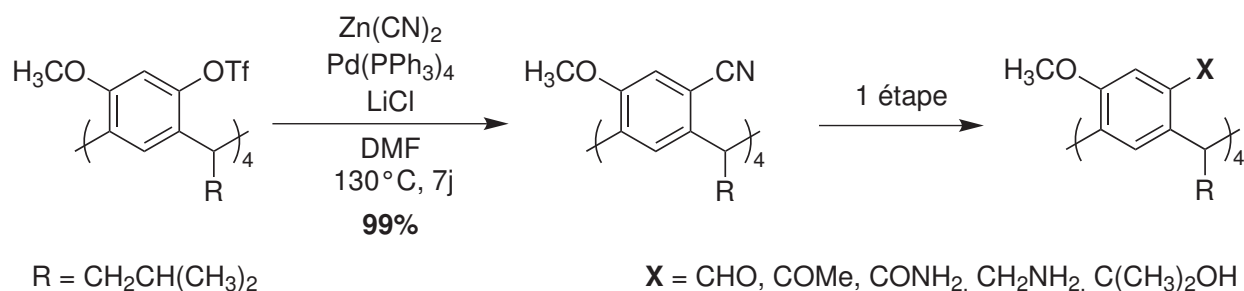


SCHÉMA 1.16 – Réaction de fonctionnalisation de la fonction phénolique d'un résorcin[4]arène chiral.

déhyde dans une réaction de Mannich [72] pour former de façon régiosélective la molécule portant quatre N,O-acétals cycliques (Schéma 1.17). Cette régiosélectivité a été prouvée deux ans plus tard par Böhmer grâce à des études RMN [73]. Ici encore, on peut supposer que l'origine de la sélectivité de la réaction provient de la stabilisation de la molécule grâce aux quatre liaisons H intramoléculaires. La molécule obtenue présente une chiralité inhérente (symétrie C_4) et est obtenue en mélange racémique. En revanche, la fragilité de la fonction acétal et la disponibilité d'une deuxième fonction hydroxyle en position *ortho* rendent la racémisation de ces molécules facile en solution, particulièrement en milieu acide, ce qui les rend peu aptes à des études de reconnaissance énantiosélective.

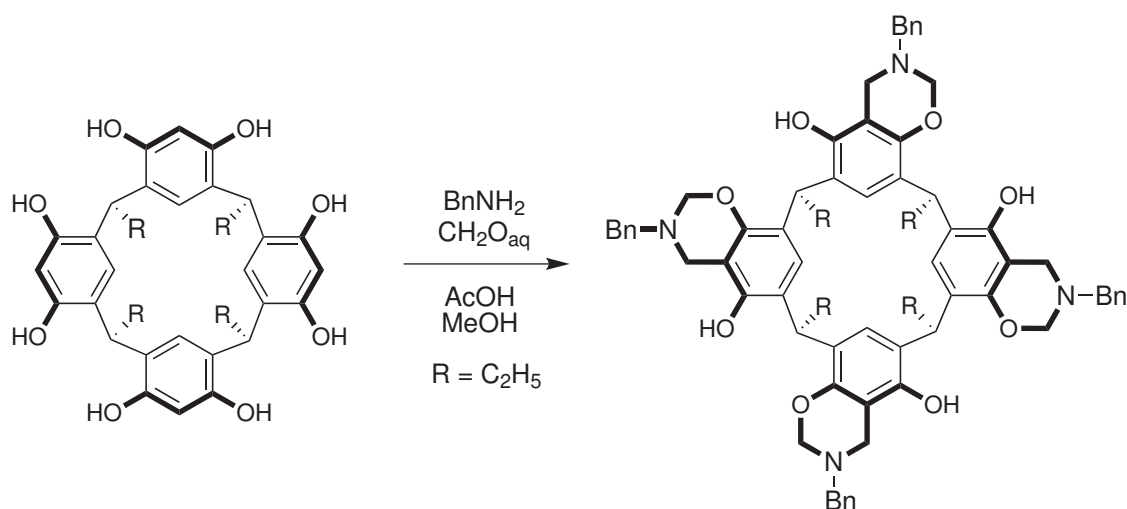


SCHÉMA 1.17 – Réaction de Mannich permettant l'obtention d'un resorcin[4]arène chiral de façon inhérente en mélange racémique (le deuxième énantiomère n'est pas représenté).

Enfin, en 2011 l'équipe de Jean-Pierre Dutasta présente la synthèse et le dédoublement d'un résorcin[4]arène présentant une chiralité inhérente et portant deux groupes phosphonate [74] (Figure 1.28(a)). Sur cette molécule, l'asymétrie provient de l'enchaînement des groupes, mais également des atomes de phosphore qui dans ce cas sont des centres asymétriques. Ce résorcin[4]arène s'associe en complexes diastéréoisomères avec différents sels d'ammoniums chiraux (Figure 1.28(b)) : noréphédrine (*e.d.* 2.5:1), pseudoéphédrine (*e.d.* 2.2:1), adrénaline (*e.d.* 2:1).

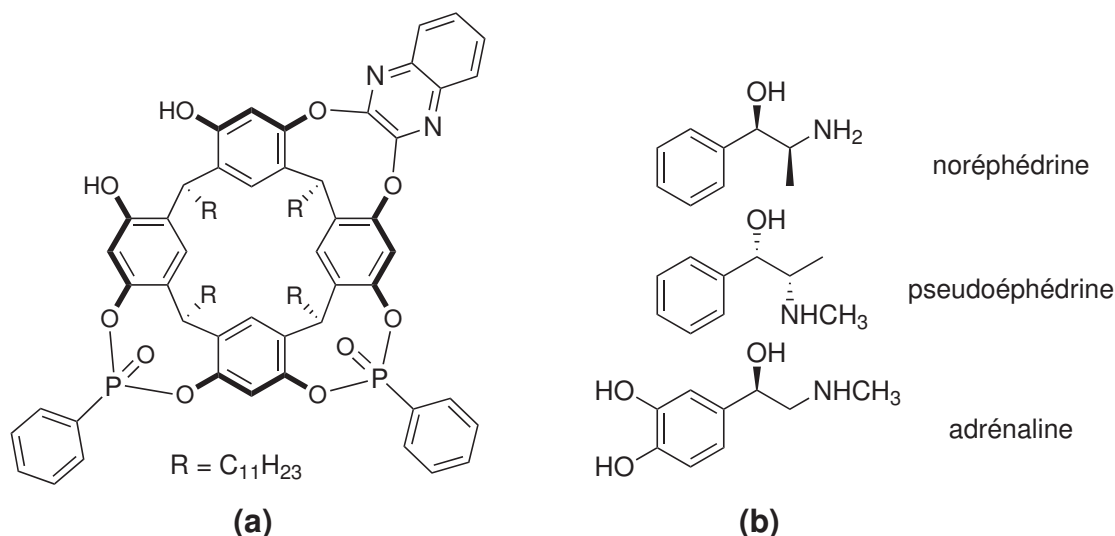


FIGURE 1.28 – (a) Resorcin[4]arène chiral de Dutasta ; (b) amines chirales reconnues sélectivement.

b. Limitations

Malgré ces avancées synthétiques, on peut souligner quelques limitations. Tout d'abord, tous les résorcin[4]arènes chiraux décrits possèdent une symétrie C_4 . Aucune méthodologie de synthèse de résorcinarènes présentant des motifs de substitution différents sur les quatre unités aromatique n'a encore été proposée, conduisant à des molécules de symétrie C_1 . Par ailleurs, et de façon intrinsèque à leur structure, les résorcinarènes à quatre unités aromatiques sont presque exclusivement les seuls disponibles et on peut souligner que, lorsqu'un résorcin[4]arène présente une chiralité inhérente, les quatre groupes méthine portant les chaînes alkyles R deviennent des centres asymétriques. Ce dernier point limite leur utilisation en plateforme ne présentant qu'une chiralité de type inhérente. La seule façon pour que les groupes méthine ne soient pas asymétriques serait $R = H$ mais dans ce cas l'inversion *bol-bol* ne serait pas bloquée et le résorcinarène se racémiserait spontanément.

1.4 Construction d'un récepteur moléculaire présentant une chiralité inhérente à base de calix[6]arène

1.4.1 Déficience des modèles existants

Les synthèses de calix[4]arènes chiraux de façon inhérente sont très nombreuses mais leurs applications le sont incontestablement moins. En effet, leur cavité est petite (typiquement, on ne peut y insérer que le groupe méthyle d'un toluène) et incapable d'inclure un invité : ce ne sont pas des récepteurs moléculaires. Au mieux, ils peuvent servir de plateforme préorganisatrice mais leur structure est peu à même de favoriser une forte interaction avec un objet chiral. Cela explique sans doute les faibles excès obtenus en reconnaissance chirale et en catalyse organique.

Les calix[6]arènes définissent une cavité plus large, de diamètre environ 10 Å, qui peut accueillir une molécule organique (noyau aromatique type phényle ou chaîne aliphatique). Un calix[6]arène dont la cavité rendue dissymétrique est capable de complexer un substrat organique exogène semble donc être un choix intéressant pour envisager une bonne interaction entre l'hôte chiral et un invité.

Toutefois, comme cela a été présenté, les exemples de calix[6]arènes chiraux sont très rares dans la littérature, essentiellement à cause des difficultés de fonctionnalisations sélectives de ces molécules. De surcroît, les rares calix[6]arènes décrits présentant une chiralité inhérente n'ont pas été spécialement conçus pour servir de récepteur moléculaire et aucun exemple d'inclusion de molécule chirale n'a été reporté à ce jour.

1.4.2 Nos récepteurs achiraux

Depuis le début des années 2000, notre équipe a développé de nombreux récepteurs moléculaires biomimétiques basés sur le calix[6]arène [75, 76]. Le calix[6]arène est transformé en ligand tridentate par fixation de bras azotés sur son petit col, permettant la coordination d'un ion métallique (notamment Zn^{2+} , Cu^{2+} , Cu^+) qui contraint le calixarène en conformation cône (Figure 1.29). Le métal possède un site de coordination libre qui pointe vers la cavité hydrophobe définie entre les six murs aromatiques, créant un point d'ancrage non covalent pour un ligand exogène qui peut s'échanger à travers le grand col du calixarène. Par ailleurs, les propriétés de la cavité peuvent être modifiées grâce à une fonctionnalisation du grand col par divers substituants R_1 et R_2 . Un tel complexe est un modèle structural de métalloprotéine (Figure 1.29). En effet, les bras azotés miment le site de coordination du métal dans la protéine et le ligand exogène L représente le substrat à transformer qui peut s'échanger à travers un canal d'accès, mimé par le grand col. À cause de la forme du récepteur et de l'accès d'un substrat exogène par la cavité, de ces complexes ont été appelés « complexes entonnoirs ».

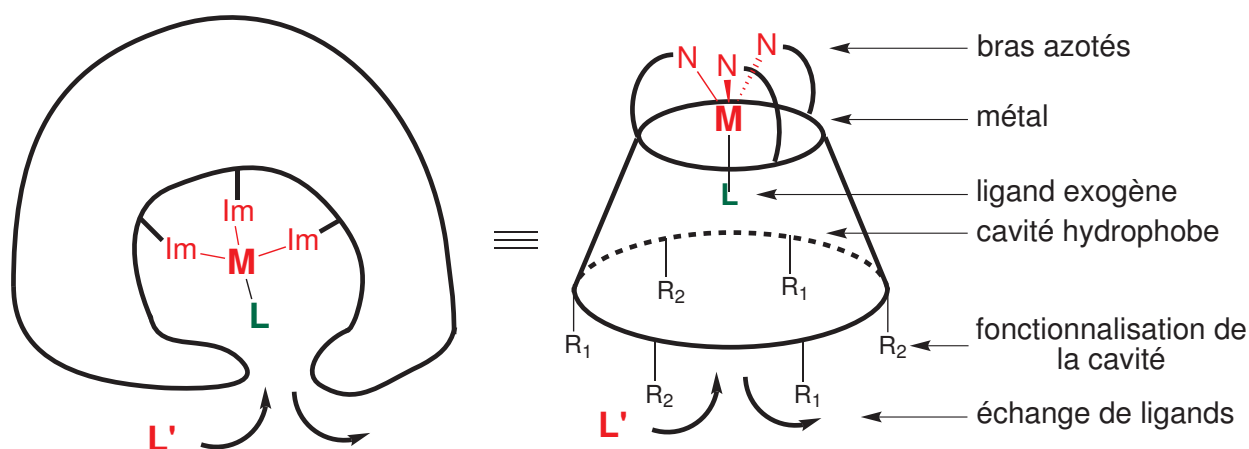


FIGURE 1.29 – Le complexe de Zn^{II} du calix[6]trisimidazole : un récepteur moléculaire biomimétique. À gauche : représentation schématique du site actif d'un métalloenzyme où on peut voir un métal lié à l'apoprotéine par trois histidines (imidazoles) au cœur du site actif hydrophobe, et un ligand exogène capable d'être échangé à travers un canal d'accès. À droite : représentation schématique d'un complexe entre un métal et un calix[6]arène portant des bras coordinants.

En fonction de la nature des bras azotés, le calix[6]arène possède différentes propriétés coordinantes, notamment vis-à-vis des cations métalliques et des molécules neutres. Parmi les nombreuses familles développées au sein de l'équipe, trois ont particulièrement été étudiées (Figure 1.30) :

- **Le calix[6]arène trisimidazole.** Les bras coordinants sont des groupes méthylimidazole. Ces calixarènes doivent être complexés à un métal pour être récepteurs. Dans ce cas, le système

peut complexer des bases de Lewis : amines primaires, alcools et nitriles.

- **Le calix[6]tmpa.** Les bras coordinants sont des pyridines reliées entre elles de façon covalent par un quatrième atome d'azote coordinant. On parle alors de *chapeau* coordinant et de calixarène *cryptand*. Le chapeau TMPA permet de maintenir la conformation cône. Le calix[6]tmpa peut complexer des ammoniums primaires et son complexe cuivrique est très affiné de nitriles.
- **Le calix[6]tren.** Dans ce cas aussi, les trois bras sont reliés entre eux de façon covalente : il s'agit d'un calixarène cryptand. Il y a aussi quatre atomes d'azotes coordinants : trois amines secondaires et une amine tertiaire. Le calix[6]tren peut complexer un ion métallique (Zn^{2+} ou Cu^{2+}) et coordiner une base de Lewis dans la cavité (amine primaire, nitrile, alcool). Comme dans le cas du calix[6]tmpa, le calix[6]tren n'a pas besoin de métal pour être récepteur. Neutre, il est capable de complexer un ammonium primaire. Lorsque le chapeau TREN est tétraprotoné, la cavité est polarisée et peut complexer des molécules polaires non protonables comme des alcools ou des amides.

1.4.3 Objectifs

Afin d'apporter à ces structures biomimétiques l'asymétrie d'une poche enzymatique, la cavité doit être désymétrisée, de façon à lui conférer une chiralité inhérente. Les différentes façons d'obtenir ce résultat sont énumérées page 16. L'hétérosubstitution du petit col ne paraît pas prometteuse car dans nos systèmes, les substituants du petit col sont éloignés de la cavité. Par ailleurs, les propriétés réceptrices de l'objet seraient considérablement modifiées, et ce au cas par cas en fonction de la substitution imposée. Le calix[6]arène doit être en conformation cône car c'est elle qui définit le mieux une cavité réceptrice. C'est aussi la conformation la mieux maîtrisée et la plus simple à étudier. On ne peut donc pas utiliser une conformation différente pour apporter la dissymétrie.

Nous avons choisi d'introduire l'asymétrie par une fonctionnalisation dissymétrique du grand col. Pour la facilité de synthèse et pour répartir au mieux les groupements autour de la cavité, nous avons choisi de substituer une position *para* sur deux par un groupe différent, afin d'obtenir un motif de substitution de type ABACAD. À partir d'un précurseur de symétrie C_{3v} portant trois groupements **X** en *para* sur les unités anisole, une première monofonctionnalisation sélective conduit au composé **XYX** de symétrie C_s . Une deuxième monofonctionnalisation aboutit ensuite à un calix[6]arène substitué **XYZ** de symétrie C_1 présentant une chiralité inhérente (Figure 1.31).

Le clé de cette stratégie réside donc dans l'efficacité et la sélectivité de la monofonctionnalisation du grand col. Dans un premier temps, nous travaillerons avec des calix[6]arènes trisimidazole car ce sont les plus accessibles d'un point de vue synthétique. Nous présenterons alors une réaction de monofonctionnalisation à haut rendement de ces macrocycles, l'optimisation des synthèses et l'étendue des fonctionnalisations possibles.

À la suite de cela, nous examinerons les nouveaux ligands calix[6]arènes de symétrie C_s , ainsi que leurs différents complexes métalliques (Zn^{2+} , Cu^{2+} , Cu^+). En particulier, nous nous attarderons à décrire leurs propriétés réceptrices et leurs comportements électrochimiques, en soulignant les différences avec les complexes de symétrie C_{3v} .

Puis, nous exposerons les méthodes d'obtention de calix[6]arènes de symétrie C_1 , en appliquant la méthode de monofonctionnalisation une seconde fois. Nous présenterons différentes synthèses et nous mettrons en évidence l'existence de deux sources d'asymétrie dans les molécules formées : une

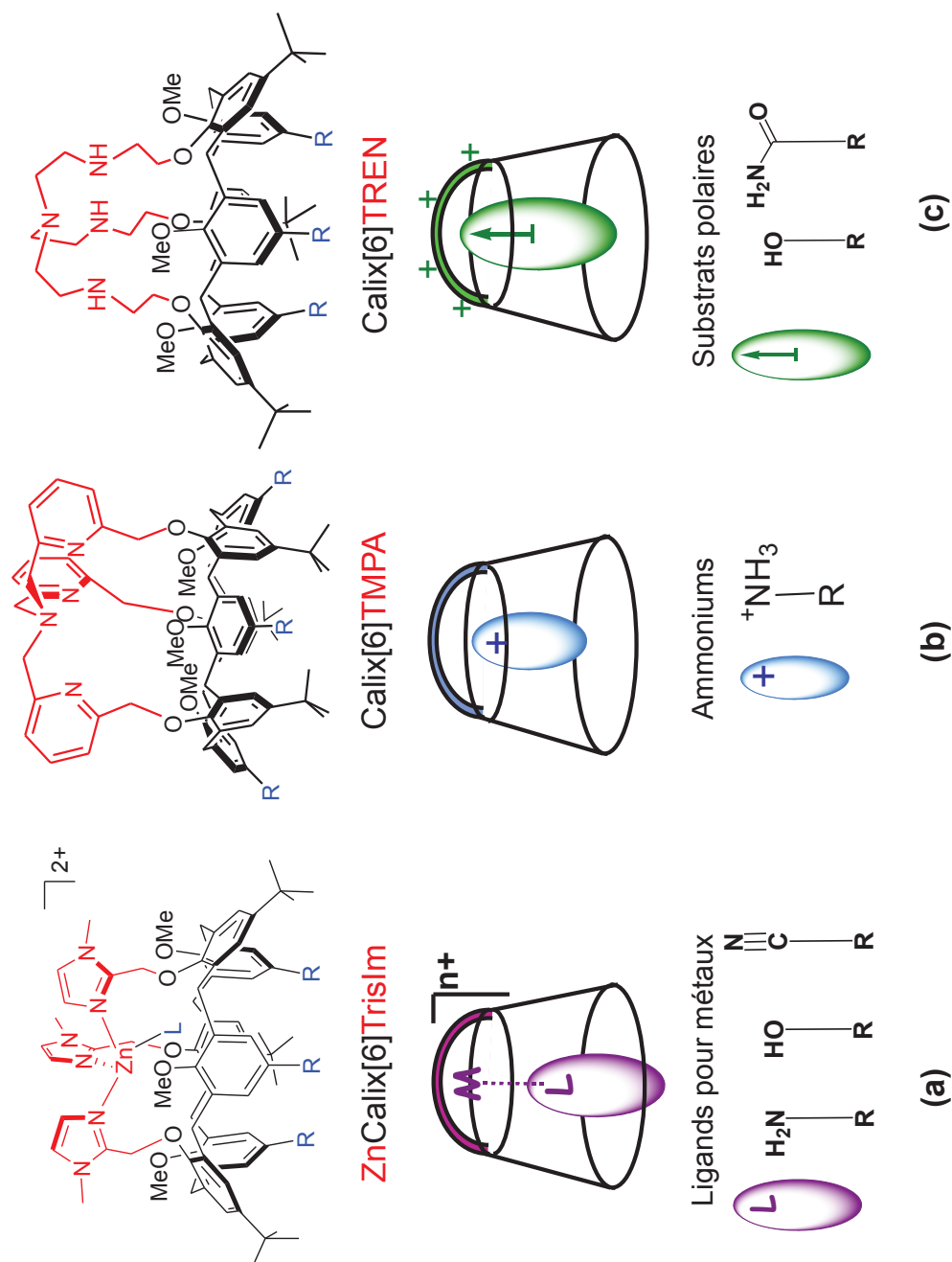


FIGURE 1.30 – Principaux chapeaux azotés et propriétés réceptrices associées : (a) Complexe de Zn^{II} du calix[6]arène trisimidazole ; (b) calix[6]tmpa ; (c) calix[6]tren.

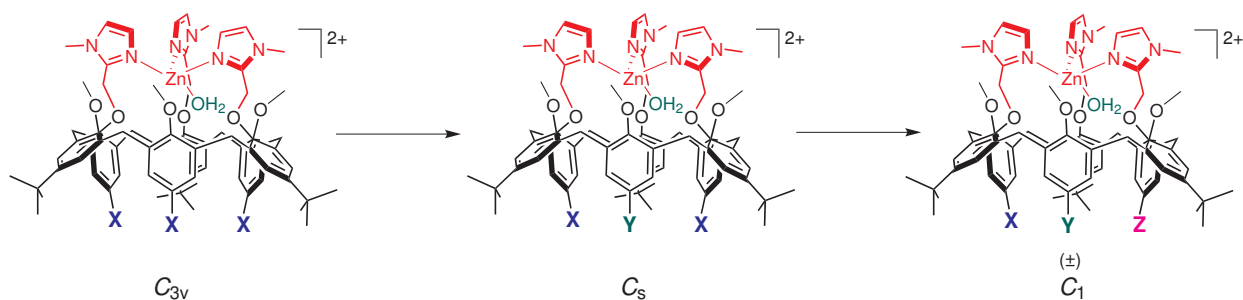


FIGURE 1.31 – Stratégie de synthèse d'un calix[6]trisimidazole présentant une chiralité inhérente par deux monofonctionnalisations successives d'un précurseur de symétrie C_{3v} .

asymétrie inhérente et une asymétrie hélicoïdale.

Après avoir étudié l'interaction entre nos récepteurs et des invités achiraux, nous réfléchirons à la conception d'invités chiraux permettant une interaction optimale avec l'hôte, ainsi qu'à différentes méthodes d'analyse de cette interaction.

Enfin, nous adapterons les méthodologies développées avec le calix[6]trisimidazole au cryptand calix[6]tren, en soulignant les intérêts propres de chaque famille.

Bibliographie du chapitre

- [1] Moss, G. *Pure and Appl. Chem.* **1996**, *68*, 2193–2222.
- [2] Kelvin, B. *Baltimore lectures on molecular dynamics and the wave theory of light* ; CJ Clay and Sons, Cambridge University Press Warehouse : London, **1904**, Appendix H, 619.
- [3] Collet, A. ; Crassous, J. ; Dutasta, J. ; Guy, L. *Molécules chirales : stéréochimie et propriétés* ; L'Editeur : EDP Sciences, **2006**.
- [4] Bijvoet, J. ; Peerdeman, A. ; Van Bommel, A. *Nature* **1951**, *168*, 271–272.
- [5] Cahn, R. S. ; Ingold, C. ; Prelog, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 385–415.
- [6] Canceill, J. ; Lacombe, L. ; Collet, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6993–6996.
- [7] Christie, G. ; Kenner, J. *J. Chem. Soc.* **1922**, *121*, 614–620.
- [8] Kuhn, R. *Stereochemie* ; Freudenberg, K., Ed. ; Franz Deutike, Leipzig, Wien, **1933**.
- [9] Barrows, S. E. ; Eberlein, T. H. *J. Chem. Ed.* **2005**, *82*, 1334.
- [10] Alexakis, A. ; Mangeney, P. ; Marek, I. ; Rose-Munch, F. ; Rose, E. ; Semra, A. ; Robert, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8288–8290.
- [11] Cram, D. J. ; Harris, F. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4642–4651.
- [12] Toyota, M. ; Yoshida, T. ; Kan, Y. ; Takaoka, S. ; Asakawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4745–4748.
- [13] Ettl, R. ; Chao, I. ; Diederich, F. ; Whetten, R. *Nature* **1991**, *353*, 149–153.
- [14] Kausch, H. ; Heymans, N. ; Plummer, C. ; Decroly, P. *Matériaux polymères : propriétés mécaniques et physiques* ; Presses Polytechniques et Universitaires Romandes, **2001**, 97–98 ; Vol. 14.
- [15] Schmitt, J. ; Stadler, A. ; Kyritsakas, N. ; Lehn, J. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 1598–1624.
- [16] Kwang, H. ; Gutsche, C. D. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2713–2719.
- [17] Böhmer, V. ; Kraft, D. ; Tabatabai, M. *J. Incl. Phenom. Molec. Recogn. Chem.* **1994**, *19*, 17–39.
- [18] Dalla Cort, A. ; Mandolini, L. ; Pasquini, C. ; Schiaffino, L. *New J. Chem.* **2004**, *28*, 1198–1199.
- [19] Szumna, A. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4274–4285.
- [20] Li, S. ; Xu, Y. ; Liu, J. ; Su, C. *Int. J. Mol. Sci.* **2011**, *12*, 429–455.
- [21] Zinke, A. ; Ziegler, E. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)* **1941**, *74*, 541–545.
- [22] Gutsche, C. ; Muthukrishnan, R. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4905–4906.
- [23] Gutsche, C. D. *Calixarenes : Monographs in Supramolecular Chemistry* ; Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1989**.

- [24] Gutsche, C. D. *Calixarenes revisited* ; Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1998**.
- [25] Otsuka, H. ; Shinkai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4271–4275.
- [26] Böhmer, V. *Liebigs Annalen* **1997**, *1997*, 2019–2030.
- [27] McIldowie, M. ; Mocerino, M. ; Ogden, M. *Supramol. Chem.* **2010**, *22*, 13–39.
- [28] Zetta, L. ; Wolff, A. ; Vogt, W. ; Platt, K. ; Böhmer, V. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1911–1924.
- [29] Böhmer, V. ; Merkel, L. ; Kunz, U. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 896–897.
- [30] Casablanca, H. ; Royer, J. ; Satrallah, A. ; Taty-c, A. ; Vicens, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6595–6596.
- [31] Iwamoto, K. ; Yanagi, A. ; Arimura, T. ; Matsuda, T. ; Shinkai, S. *Chem. Lett.* **1990**, *19*, 1901–1904.
- [32] Groenen, L. ; Ruel, B. ; Casnati, A. ; Timmerman, P. ; Verboom, W. ; Harkema, S. ; Pochini, A. ; Ungaro, R. ; Reinhoudt, D. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2675–2678.
- [33] Bitter, I. ; Grün, A. ; Tóth, G. ; Balázs, B. ; Horváth, G. ; Tőke, L. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3857–3870.
- [34] Li, S. Y. ; Sun, B. ; Xiao, Z. C. ; Huang, M. H. ; Xie, W. X. ; Liu, J. M. *Chin. Chem. Lett.* **2009**, *20*, 640 – 642.
- [35] Arnaud-Neu, F. ; Caccamese, S. ; Fuangswasdi, S. ; Pappalardo, S. ; Parisi, M. ; Petringa, A. ; Principato, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8041–8048.
- [36] Vysotsky, M. ; Tairov, M. ; Pirozhenko, V. ; Kalchenko, V. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6057–6060.
- [37] Shu, C. ; Chung, W. ; Wu, S. ; Ho, Z. ; Lin, L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2673–2679.
- [38] Shimizu, S. ; Moriyama, A. ; Kito, K. ; Sasaki, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2187–2194.
- [39] Shirakawa, S. ; Moriyama, A. ; Shimizu, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3117–3119.
- [40] Pappalardo, S. ; Caccamese, S. ; Giunta, L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7747–7750.
- [41] Iwamoto, K. ; Shimizu, H. ; Araki, K. ; Shinkai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3997–4006.
- [42] Neri, P. ; Rocco, C. ; Consoli, G. ; Piattelli, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6535–6537.
- [43] Kanamathareddy, S. ; Gutsche, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6572–6579.
- [44] Janssen, R. ; Verboom, W. ; van Duynhoven, J. ; van Velzen, E. ; Reinhoudt, D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 6555–6558.
- [45] Le Gac, S. ; Jabin, I. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 548–557.
- [46] Colasson, B. ; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15226–15227.
- [47] Liu, J. ; Shi, J. ; Xu, Y. ; Su, C. ; Li, S. *Supramol. Chem.* **2011**, *23*, 419–424.
- [48] Arnecke, R. ; Böhmer, V. ; Ferguson, G. ; Pappalardo, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1497–1500.
- [49] No, K. ; Kwon, K. ; Kim, B. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1998**, *19*, 1395–1398.
- [50] Caccamese, S. ; Notti, A. ; Pappalardo, S. ; Parisi, M. ; Principato, G. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5505–5514.
- [51] Geraci, C. ; Piattelli, M. ; Neri, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7627–7630.

-
- [52] Caccamese, S. ; Principato, G. ; Geraci, C. ; Neri, P. *Tetrahedron : Asymmetry* **1997**, *8*, 1169–1173.
- [53] Luo, J. ; Zheng, Q.-Y. ; Chen, C.-F. ; Huang, Z.-T. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5917–5928.
- [54] Xu, Z. ; Zhang, C. ; Yang, Y. ; Chen, C. ; Huang, Z. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 477–479.
- [55] Herbert, S. A. ; Arnott, G. E. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4986–4989 ; PMID : 19813751.
- [56] Yakovenko, A. V. ; Boyko, V. I. ; Danylyuk, O. ; Suwinska, K. ; Lipkowski, J. ; Kalchenko, V. I. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1183–1185.
- [57] Browne, J. ; McKerverey, M. ; Pitarch, M. ; Russell, J. ; Millership, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1787–1790.
- [58] Shirakawa, S. ; Shimizu, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 1916–1924.
- [59] Xu, Z. ; Li, G. ; Chen, C. ; Huang, Z. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8668–8675.
- [60] Holman, K. *Encyclopedia of supramolecular chemistry* **2004**, 340–348.
- [61] Canceill, J. ; Collet, A. ; Gabard, J. ; Gottarelli, G. ; Spada, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1299–1308.
- [62] Gabard, J. ; Collet, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 1137–1139.
- [63] Brotin, T. ; Devic, T. ; Lesage, A. ; Emsley, L. ; Collet, A. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1561–1573.
- [64] Costante-Crassous, J. ; Marrone, T. ; Briggs, J. ; McCammon, J. ; Collet, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3818–3823.
- [65] Perraud, O. ; Martinez, A. ; Dutasta, J.-P. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5861–5863.
- [66] Guieu, S. ; Zaborova, E. ; Blériot, Y. ; Poli, G. ; Jutand, A. ; Madec, D. ; Prestat, G. ; Sollogoub, M. *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2364–2368.
- [67] McIldowie, M. ; Mocerino, M. ; Skelton, B. ; White, A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3869–3871.
- [68] Klaes, M. ; Neumann, B. ; Stammeler, H. ; Mattay, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 864–868.
- [69] Buckley, B. ; Page, P. ; Chan, Y. ; Heaney, H. ; Klaes, M. ; McIldowie, M. ; McKee, V. ; Mattay, J. ; Mocerino, M. ; Moreno, E. ; Skelton, B. ; White, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 5135–5151.
- [70] Wiegmann, S. ; Neumann, B. ; Stammeler, H.-G. ; Mattay, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 3955–3961.
- [71] Wiegmann, S. ; Mattay, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3226–3228.
- [72] Matsushita, Y. ; Matsui, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7433–7436.
- [73] Arnecke, R. ; Boehmer, V. ; Paulus, E. ; Vogt, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3286–3287.
- [74] Vachon, J. ; Harthong, S. ; Jeanneau, E. ; Aronica, C. ; Vanthuyne, N. ; Roussel, C. ; Dutasta, J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5086–5091.
- [75] Sénèque, O. ; Rager, M. ; Giorgi, M. ; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6183–6189.
- [76] Sénèque, O. ; Giorgi, M. ; Reinaud, O. *Supramol. Chem.* **2003**, *15*, 573–580.

Chapitre 2

Monofonctionnalisation de calix[6]arènes tris-imidazole

2.1 Stratégie de monofonctionnalisation

2.1.1 Autour de la désymétrisation

a. Un challenge classique

La monofonctionnalisation exposée au chapitre précédent consiste à transformer une et une seule des trois fonctions équivalentes en position *para* des unités anisole. C'est une *désymétrisation* car une telle transformation chimique se traduit par la perte d'un ou plusieurs de ses éléments de symétrie [1]. La sélectivité d'une désymétrisation est généralement difficile à obtenir. En supposant que les trois sites sont parfaitement découplés, un simple calcul statistique prédit qu'en faisant réagir avec conversion totale ce substrat calix[6]arène avec un agent réactif selon une stoechiométrie 1:1, le mélange obtenu serait composé des produits monofonctionnalisés (33%), difonctionnalisés (17%), trifonctionnalisés (11%) et de substrat de départ qui n'a pas réagi (39%). Augmenter la quantité d'agent réactif augmenterait les quantités en produits di- et tri-fonctionnalisés tandis que la diminuer augmenterait la quantité de substrat n'ayant pas réagi. Dans tous les cas, une étape de purification serait nécessaire et le rendement en produit monofonctionnalisé serait limité.

Afin d'augmenter le rendement en produit monofonctionnalisé, il faut que la vitesse de réaction conduisant à la deuxième fonctionnalisation soit faible devant la vitesse de la première. Il faut donc que les sites restants soient désactivés après la première réaction. Ceci n'est possible que si les sites sont couplés.

La stratégie de couplage des sites réactionnels est à la base des désymétrisations sélectives décrites. La réaction d'acylation de Friedel-Crafts du benzène conduit préférentiellement au produit monofonctionnalisé car la première substitution électrophile aromatique (SEAr) désactive le noyau benzénique : les substitutions ultérieures sont plus lentes. Un autre exemple très efficace est l'hétéro-tris-substitution du chlorure cyanurique, dont les dérivés 1,3,5-triazine sont très utilisés en chimie supramoléculaire [2]. Le chlorure cyanurique peut subir trois substitutions nucléophiles aromatiques (SNAr). La première substitution se fait à 0°C mais le remplacement d'un chlorure électroattracteur par un nucléophile donneur désactive la seconde SNAr, qui est alors inhibée à cette température. La substitution par un nucléophile différent a lieu à TA, tandis que celle par un troisième nucléophile

nécessite un chauffage à 65°C (Schéma 2.1). Grâce à la versatilité de cette réaction vis-à-vis d'un grand nombre de nucléophiles (amines, alcools, thiols, organomagnésiens mixtes, etc.) et de solvants (THF, acétonitrile, Et₂O, etc.), aux rendements quantitatifs obtenus et à la possibilité de mener la réaction en « one-pot », cette réaction a été très utilisée depuis une dizaine d'années pour la synthèse de nombreuses objets désymétrisés [3, 4, 5, 6]. Pour la SEAr comme pour la SNAr, les sites réactifs sont couplés par l'intermédiaire du noyau aromatique.

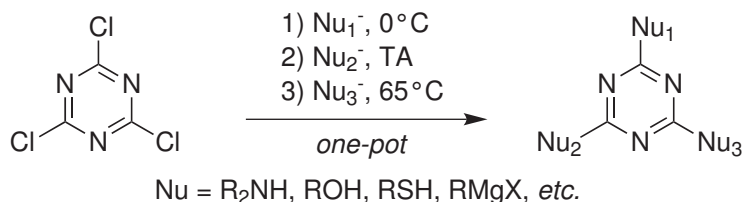


SCHÉMA 2.1 – Désymétrisation « one-pot » du chlorure cyanurique par contrôle de la température.

b. Monofonctionnalisation de macrocycles

Dans le domaine de la chimie macrocyclique, les exemples de désymétrisation sélective sont rares et les monofonctionnalisations des macrocycles constituent donc généralement l'étape limitante lors de la construction de structures à haute valeur ajoutée.

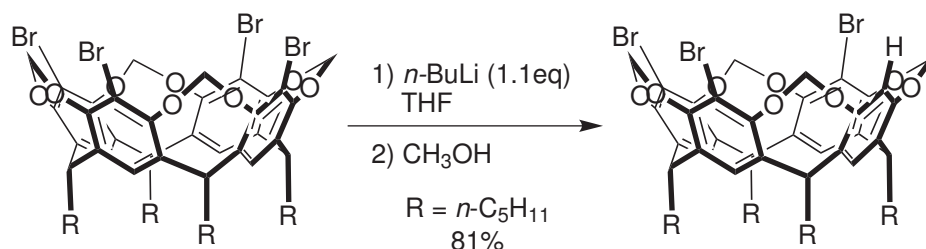
Par exemple, seulement quelques exemples de cucurbit[6]urils monofonctionnalisés ont été signalés, et seulement ces deux dernières années, avec des rendements compris entre 10 et 14% [7, 8, 9].

À notre connaissance, seulement deux exemples de monofonctionnalisation sélective de cyclodextrines ont été décrits. En 1996, Bradshaw a isolé la β -CD dont tous les groupes hydroxyles ont été méthylés à l'exception d'un seul en position C₆ avec un rendement de 43% [10]. En 2011, Nitz présente deux β -CD monofonctionnalisées avec des rendements de 45% et 78% grâce à une stratégie utilisant les propriétés réceptrices de la cyclodextrine [11] (voir paragraphe c. page 48). En 2000, Teranishi décrit une méthode de difonctionnalisation d' α -CD et de β -CD sur deux unités glycosidiques adjacentes (A,B) en une étape avec des rendements de 30 et 33% respectivement [12], qu'il complète en 2003 avec une méthode de synthèse de β -CD difonctionnalisée sur des unités (A,C) avec un rendement de 58% [13].

Effectivement, à cause de la plus grande taille des structures, il n'y a pas de connexion directe entre les sites réactionnels. Leur couplage est donc plus difficile et doit donc se faire dans l'espace. Pour cela, la stratégie classique consiste à utiliser soit une interaction électrostatique, soit une interaction stérique.

En 2000, l'équipe de Rebek a développé une méthode de fonctionnalisation sélective d'une seule unité aromatique d'un résorcin[4]arène, laissant les autres inchangées [14]. La même année, l'équipe de Sherburn développe des méthodes de débromation sélective d'un résorcin[4]arène : l'action de 1.1 équivalent de *n*-butyllithium sur le dérivé tétrabromé conduit, après quenching au méthanol, au produit tribromé avec 81% de rendement [15] (Schéma 2.2). La sélectivité provient de la répulsion électronique entre le résorcin[4]arène mono-lithié et une deuxième molécule de *n*-BuLi, dont l'attaque est alors inhibée. C'est un exemple d'utilisation de l'interaction électrostatique.

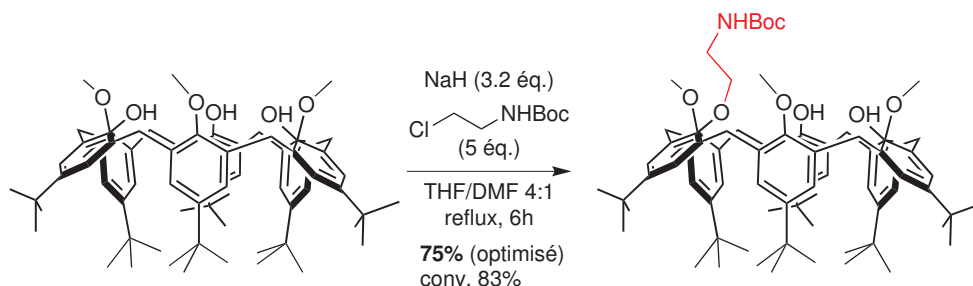
Dans le cas des calix[4]arènes, la sélectivité au petit col est plus facile à obtenir que pour

SCHÉMA 2.2 – Monodé bromation réductrice d'un résorcin[4]arène de symétrie C_{4v} .

d'autres macrocycles car deux fonctions phénol adjacentes sont connectées par l'intermédiaire d'une liaison hydrogène, d'un éventuel cation alcalin ou par encombrement stérique après une première fonctionnalisation. Ceci permet donc d'obtenir des mono-, di- ou trifonctionnalisations sélectives en contrôlant la température et le nombre d'équivalents d'électrophile, en suivant par exemple la méthode de Reinhoudt exposée au chapitre précédent (page 18).

Les mêmes réactions appliquées aux calix[6]arènes sont généralement nettement moins sélectives pour deux raisons : il y a un plus grand nombre de sites réactifs et donc de produits possibles, et la plus grande couronne d'oxygène rend plus difficile le couplage des sites hydroxyles. Une exception notable est la 1,3,5-triméthylation du calix[6]arène, qui sera décrite page 51.

Une autre exception est la monofonctionnalisation sélective du calix[6]arène **X₆Me₃H₃** au petit col [16] (Schéma 2.3). En présence d'un excès du dérivé chloré, le composé possédant un unique bras $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NHBoc}$ est isolé avec un rendement optimisé de 75%.¹

SCHÉMA 2.3 – Monofonctionnalisation du calix[6]arène **X₆Me₃H₃**.

Les monosubstitutions sélectives du grand col du calix[6]arène sont difficiles à obtenir avec de bons rendements car les sites équivalents sont éloignés les uns des autres. Le calix[6]arène 1,2-dialkylé de Neri [17] (Figure 1.20(a), page 23) a été obtenu après réaction de Williamson sélective à partir du précurseur hexa-hydroxy de symétrie C_{6v} avec un rendement de 35%. De même, la première étape de synthèse des calix[6]arènes chiraux de Su [18] (Figure 1.20(b,c), page 23) consiste en une monoformylation au grand col du composé tri-dé-*tert*butylé correspondant, avec un rendement de 40%. Dans tous les cas, les rendements sont faibles et quasi statistiques, et une étape de purification est nécessaire. Afin de coupler les sites réactionnels d'un calix[6]arène, nous proposons d'utiliser la cavité du macrocycle.

1. Le rendement est calculé après avoir recyclé le réactif symétrique, converti à hauteur de 83%.

c. Couplage des sites par la chimie hôte-invité

En 2008, nous avons décrit une méthode de monofonctionnalisation d'un calix[6]arène basée sur les propriétés réceptrices du macrocycle [19]. Le mélange entre un complexe de Zn^{II} d'un calix[6]arène de symétrie C_{3v} , possédant trois groupements R alternés sur le grand col, et un ligand exogène possédant une fonction coordinante X et une fonction réactive Y, complémentaire des groupements R du calixarène, conduit au complexe d'inclusion correspondant (Schéma 2.4). Les fonctions réactives se trouvent alors rapprochées, augmentant la concentration locale en réactifs. La réaction intramoléculaire peut alors avoir lieu, ce qui crée un lien covalent entre le calixarène et le substrat, conduisant au calix[6]arène monofonctionnalisé. La cavité de ce produit est alors occupée, ce qui empêche une deuxième fonctionnalisation par le même processus. Si la réaction intermoléculaire est très lente dans les conditions réactionnelles, la monofonctionnalisation est sélective.

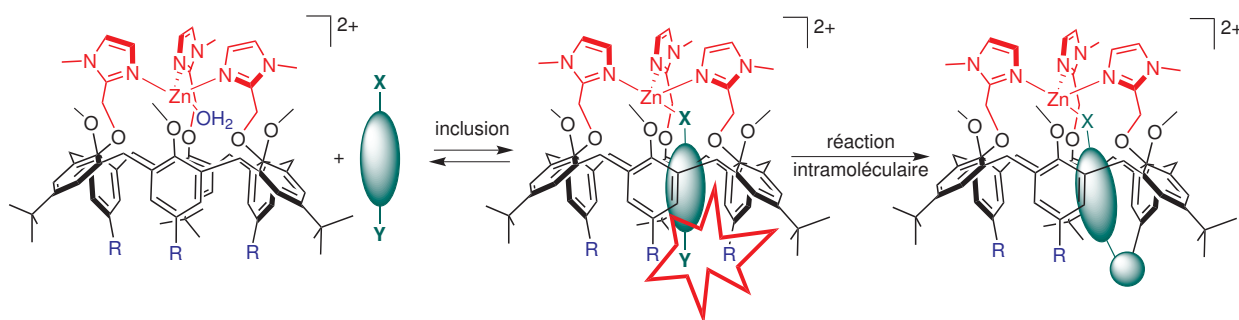


SCHÉMA 2.4 – Stratégie générale de monofonctionnalisation du grand col du calix[6]arène par formation d'un complexe d'inclusion et réaction intramoléculaire.

On peut noter qu'en 2011, Nitz a présenté une stratégie très similaire pour la monofonctionnalisation de β -CD qui s'appuie sur les propriétés complexantes des cyclodextrines [11]. L'ajout d'une coumarine fonctionnalisée à une solution de la β -CD dans un tampon borate pH 8.5 conduit au complexe d'inclusion correspondant. Une des sept fonctions amine de la cyclodextrine peut alors réagir intramoléculairement avec le thioester, liant l'invité et son hôte de façon covalente. Après une nuit à température ambiante, le produit monofonctionnalisé est donc formé par transacylation $\text{S} \rightarrow \text{N}$ (Schéma 2.5) et isolé avec 78% de rendement après purification par chromatographie HPLC sur phase inverse.

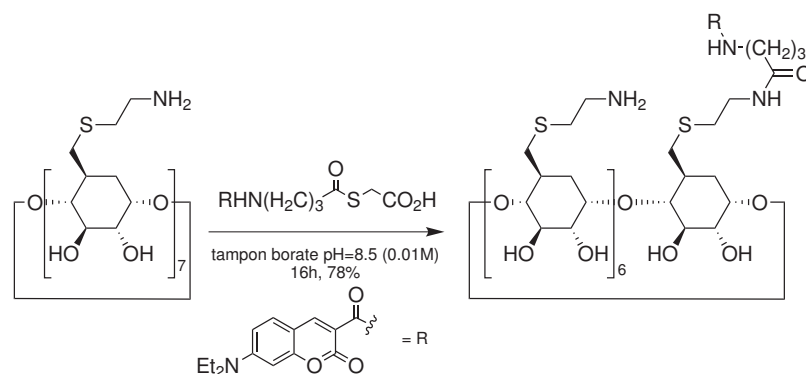


SCHÉMA 2.5 – Monofonctionnalisation sélective d'une β -CD.

2.1.2 Cahier des charges de la réaction de monofonctionnalisation

Parmi les calix[6]arènes de symétrie C_{3v} dont les synthèses ont été décrites, on trouve pour les substituants R du grand col (Figure 2.4) : *t*Bu [20], NO₂ [21], SO₂X (X = Cl, ONa) [22], NH₂ [23], N₃ [24], triazole [24].

Idéalement, la réaction de monofonctionnalisation doit :

- faire intervenir un des groupements cités ;
- avoir un haut rendement ;
- ne pas donner de sous-produits ;
- permettre l'introduction de groupements de natures différentes ;
- se dérouler dans des conditions compatibles avec la chimie de coordination des calix[6]arènes trisimidazole ;
- être très lente *intermoléculairement* dans les conditions de la réaction *intramoléculaire*.

En raison de ce cahier des charges, nous avons décidé de travailler avec la cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen. La réaction entre un azoture organique et un alcyne conduit à la formation d'un cycle 1,2,3-triazole [25]. Deux régioisomères peuvent être obtenus : l'adduit 1,4 et l'adduit 1,5 (Schéma 2.6). La réaction thermique convient parfaitement à notre problème car la réaction intermoléculaire est très difficile pour des substrats non activés : elle nécessite de fortes concentrations (les réactions sont souvent conduites sans solvant), une très haute température et des longs temps de réaction. En outre, la cycloaddition 1,3-dipolaire a l'avantage d'être orthogonale aux groupes fonctionnels classiques (nucléophiles et électrophiles) et aux groupes coordinants. Cette réaction permet d'introduire des groupes R₁ et R₂ de toute nature, et donc des fonctionnalités différentes sur le calixarène.

Une variante catalysée par le Cu^I a été découverte parallèlement par Sharpless [26] et Meldal [27] en 2002. Cette réaction permet d'isoler sélectivement le régioisomère 1,4 avec un haut rendement et de travailler dans des conditions douces. C'est un exemple classique de « chimie click », concept développé en 2001 par Sharpless [28]. Depuis sa découverte, la « click » au Cu^I a été abondamment utilisée dans tous les domaines de la chimie : chimie de coordination [29, 30, 31], chimie des matériaux [32], chimie médicinale [33, 34], chimie supramoléculaire [35], etc. Cependant, cette variante ne convient pas pour une monofonctionnalisation sélective à cause de sa trop grande efficacité.

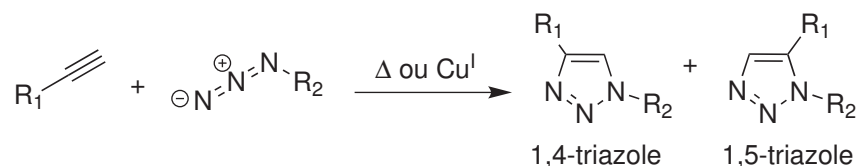


SCHÉMA 2.6 – Réaction de formation du 1,2,3-triazole par cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen ou par couplage catalysé par le Cu^I.

2.1.3 Présentation de la réaction « monoclick »

Un substrat possédant une fonction coordinante X, séparée par un espaceur de nature et de longueur variables d'une fonction alcyne éventuellement substituée, peut être complexé en position endo au complexe de zinc (II) du calix[6]trisimidazole possédant trois fonctions azoture alternées sur le grand col $[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{N}_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$. La conformation cône de l'hôte positionne les azotures vers l'intérieur de la cavité. À condition que l'espaceur soit de longueur appropriée, les trois N_3 sont à proximité de l'alcyne dans le complexe d'inclusion, ce qui préorganise le système pré-click {azoture-alcyne}. Dans ce cas, la cycloaddition thermique *intramoléculaire* peut avoir lieu pour donner un calix[6]arène monofonctionnalisé d'un cycle triazole (Schéma 2.7). Une deuxième fonctionnalisation est alors inhibée car la cavité est occupée par la chaîne greffée. Nous nommons cette réaction « monoclick » car c'est une monofonctionnalisation répondant à la définition de chimie click. Notre équipe a exposé le premier exemple de monoclick en 2008 [19].

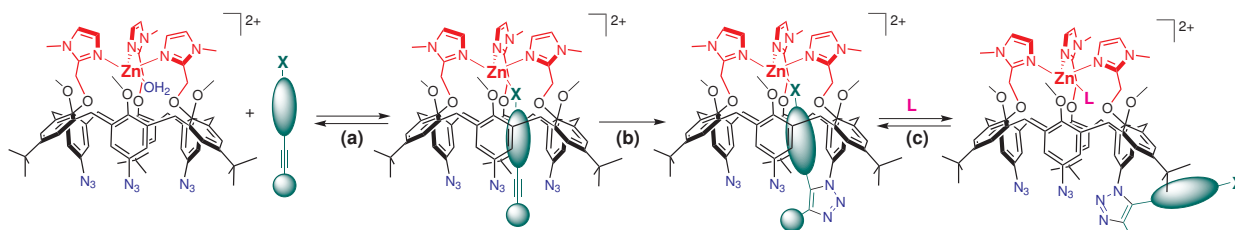


SCHÉMA 2.7 – Schéma général de la réaction « monoclick ». (a) Inclusion du substrat possédant une fonction coordinante X, un espaceur, une fonction alcyne et un substituant ; (b) cycloaddition thermique intramoléculaire. (c) La chaîne incluse du complexe obtenu peut éventuellement être déplacée par un ligand exogène L.

Le bras coordinant, obtenu après réaction monoclick, est lié de façon covalente au calixarène, et peut éventuellement être déplacé par un ligand exogène (Schéma 2.7(c)). Ainsi, une méthodologie de ce type donne accès à de nouveaux ligands à base de calix[6]arène, qui se distinguent des « complexes entonnoirs » classiques par le groupe coordinant additionnel X. On attend alors que leurs propriétés réceptrices soient considérablement modifiées par l'auto-inclusion du bras. Un autre composé à chaîne auto-coordonnée a été synthétisé par l'équipe de Rebek en 2010 : le ligand résorcin[4]arène monofonctionnalisé avec un bras portant un groupe bipyridine terminé par un groupe cyclohexyl [36]. Dans le solvant volumineux mésitylène- d^{12} et en l'absence d'ion Zn^{2+} , le groupe bipyridine adopte préférentiellement la conformation *anti* qui permet l'inclusion du groupe cyclohexyl. L'ajout d'un ion Zn^{2+} qui se coordine fortement à la bipyridine bloque cette dernière en conformation *syn* qui empêche le cyclohexyl de s'inclure dans le résorcin[4]arène (Schéma 2.8). La cavité est alors ouverte et peut accueillir un ligand exogène. Il a nommé ce ligand *ouroborand* d'après l'ancien symbole du serpent qui se mord la queue *ouroboros*.

Dans ce chapitre, nous décrivons la synthèse du complexe précurseur possédant trois fonctions azoture au grand col puis nous présenterons la mise au point de réactions « monoclick ». Nous en étudierons ensuite la versatilité vis-à-vis de la nature du substrat exogène, notamment la fonction coordinante, la nature de l'espaceur et la nature de la fonctionnalisation terminale de l'alcyne. Enfin, nous évaluerons les propriétés réceptrices des nouveaux complexes obtenus.

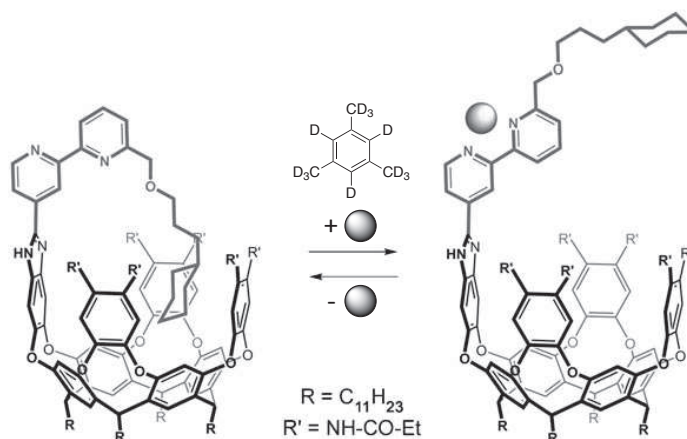


SCHÉMA 2.8 – Le ligand ouroborand de Rebek. Sans ion Zn^{2+} , le groupe bipyridine est en conformation *anti* et le groupe cyclohexyle est inclus dans la cavité du résorcin[4]arène. La présence de Zn^{2+} , représenté ici par une sphère grise, force la conformation *syn* de la bipyridine et le groupe cyclohexyle ne peut pas être inclus.

2.2 Synthèse du complexe précurseur $[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{N}_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$

Le complexe précurseur $[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{N}_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$ est synthétisé en sept étapes, détaillées Schéma 2.9, à partir de *para-tert*butylphénol et *para*-formaldéhyde, qui sont tout d’abord condensés en présence de potasse à chaud dans le *para*-xylène pour donner le *para-tert*butylcalix[6]arène X_6H_6 de symétrie C_{6v} avec un rendement de 88% [37]. Cette macrocyclisation très sélective en faveur de l’hexamère cyclique peut se faire sur une échelle de 100 grammes.

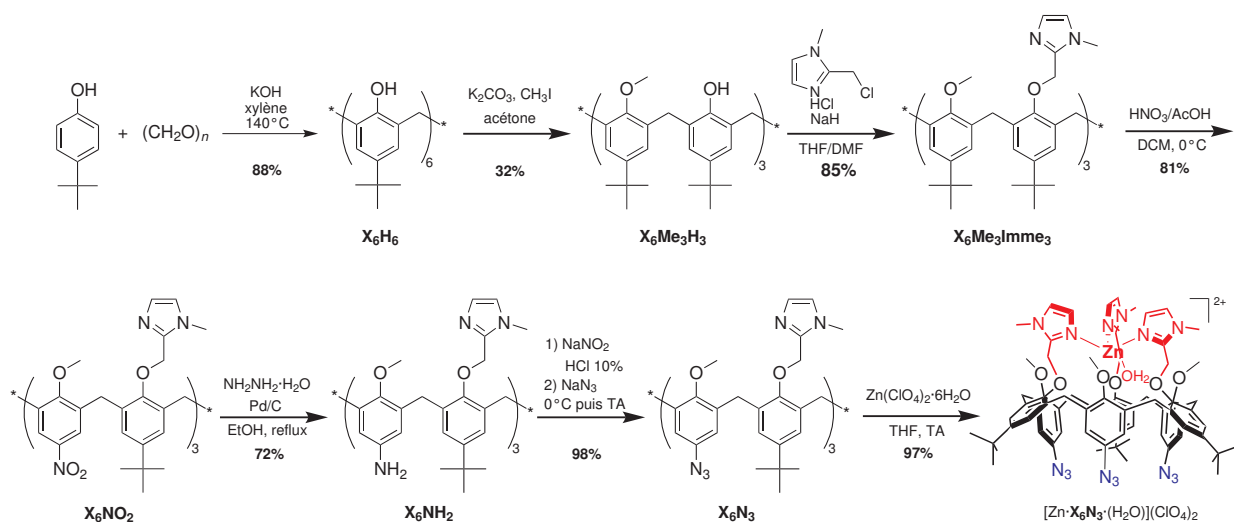


SCHÉMA 2.9 – Schéma de synthèse du complexe précurseur $[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{N}_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$.

X_6H_6 est ensuite désymétrisé par triméthylation sélective du petit col, permettant d’isoler le composé alterné 1,3,5-triméthoxycalix[6]arène, noté par la suite $\text{X}_6\text{Me}_3\text{H}_3$, avec un rendement de 32% après purification par chromatographie flash [38]. Lors de la réaction, les six fonctions phénol peuvent être successivement déprotonées, ce qui conduit à un mélange de produits d’alkylation. Toutefois, la déprotonation d’un phénol par du carbonate de potassium est favorisée si le phénolate

formé est stabilisé par liaison hydrogène avec les deux phénols adjacents. Les groupes hydroxyle adjacents à un groupe méthoxy sont donc moins acides, ce qui explique la sélectivité de la réaction en faveur du produit alterné et le rendement de 32%, élevé pour une réaction de désymétrisation. $\mathbf{X}_6\mathbf{Me}_3\mathbf{H}_3$ est un composé de symétrie C_{3v} . Par la suite, tous les intermédiaires de synthèse avant la réaction « monoclick » conservent cette symétrie.

Trois bras portant des groupes *N*-méthylimidazole sont fixés par réaction de Williamson dans un mélange THF/DMF sur les trois fonctions hydroxyle restantes sur le petit col conduisant, après purification par chromatographie, au produit $\mathbf{X}_6\mathbf{Me}_3\mathbf{Imme}_3$ avec un rendement de 85% [20]. Ces bras ont été synthétisés en deux étapes à partir de *N*-méthylimidazole avec 56% de rendement (Schéma 2.10).

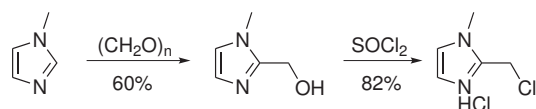


SCHÉMA 2.10 – Synthèse en deux étapes du 2-chlorométhyl-1-méthyl-1*H*-imidazole.

L'action d'un mélange 1:1 d'acide acétique et d'acide nitrique dans le dichlorométhane à 0°C permet la substitution électrophile *ipso* des groupements *tert*-butyl des unités anisole de $\mathbf{X}_6\mathbf{Me}_3\mathbf{Imme}_3$ par des groupements nitro avec un rendement de 81% [21]. Les trois autres unités aromatiques sont désactivées par les bras imidazole qu'elles portent, protonés dans les conditions réactionnelles, ce qui explique la régiosélectivité remarquable de la réaction de nitration en faveur du produit $\mathbf{X}_6\mathbf{NO}_2$.

Ensuite, le composé trinitré est réduit en trianiline $\mathbf{X}_6\mathbf{NH}_2$ par hydrogénation catalytique (hydrate d'hydrazine, Pd/C) au reflux de l'éthanol avec un rendement de 72% [23]. Après transformation en sel d'aryldiazonium par l'acide nitreux à froid, l'ajout d'azoture de sodium conduit au ligand $\mathbf{X}_6\mathbf{N}_3$ avec un rendement de 98% [24]. Le complexe de zinc correspondant $[\text{Zn} \cdot \mathbf{X}_6\mathbf{N}_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$ est formé avec 97% de rendement par ajout d'un équivalent de perchlorate de zinc hexahydraté dans le THF. Le rendement total de la synthèse en sept étapes est de 13%, ou 47% à partir du dérivé de symétrie C_{3v} $\mathbf{X}_6\mathbf{Me}_3\mathbf{H}_3$. Le complexe précurseur peut être préparé à l'échelle du gramme.

2.3 Monoclick avec les aminoacétylènes $\mathbf{C}_n\mathbf{NH}_2$ ($n = 3, 4, 5$)

Nous avons tout d'abord étudié la réaction avec des substrats amine primaire qui sont les meilleurs ligands pour les complexes de Zn^{II} des calix[6]arène trisimidazole. À titre d'exemple, la constante d'association entre la *n*-butylamine et le complexe $[\text{Zn} \cdot \mathbf{X}_6\mathbf{NH}_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$ dans le THF a été évaluée à $K_{\text{ass}} = 8.9 \times 10^5$ [39]. Grâce à leur forte association avec le centre métallique, la caractérisation des intermédiaires réactionnels ainsi que des composés monofonctionnalisés est univoque. Ainsi, la discussion des facteurs qui contrôlent la monoclick se trouve simplifiée. La réaction monoclick a été présentée en 2008 par notre équipe sur l'exemple de la pent-4-yn-1-amine, notée $\mathbf{C}_3\mathbf{NH}_2$ ² [19]. Dans un premier temps, nous avons optimisé les conditions de la réaction monoclick. Ensuite, nous avons étudié l'influence de la longueur de l'espaceur en menant des expériences de

2. La nomenclature adoptée pour les substrats à additionner correspond à la nature de l'espaceur entre l'atome coordonnant et le groupe alcyne, ici une chaîne aliphatique de trois méthylènes (\mathbf{C}_3), suivie de la nature du groupe coordonnant (\mathbf{NH}_2).

compétition entre des aminoacétylènes qui ne diffèrent que d'un groupe méthylène : C_3NH_2 *vs.* C_4NH_2 et C_4NH_2 *vs.* C_5NH_2 . Nous avons rationalisé ces résultats en étudiant les conformations en solution des différents complexes monofonctionnalisés. Enfin, nous avons étendu la réaction monoclick à des substrats aminoacétylène différents.

2.3.1 Synthèse des réactifs

Les trois aminoacétylènes qui ne diffèrent que par le nombre n de groupes méthylène qui séparent la fonction coordinante azotée de l'alcyne réactif ont été synthétisés : la pent-4-yn-1-amine C_3NH_2 (étudiée en 2008), l'hex-5-yn-1-amine C_4NH_2 et l'hept-6-yn-amine C_5NH_2 (notés C_nNH_2 avec $n = 3, 4, 5$, Schéma 2.11).

Les invités C_3NH_2 et C_4NH_2 ont été synthétisés sous forme hydrochlorure en trois étapes avec 37% et 66% de rendement à partir des alcools commerciaux pent-4-yn-1-ol (C_3OH) et hex-5-yn-1-ol (C_4OH). Les fonctions hydroxyle sont tout d'abord mésylées quantitativement en présence de chlorure de mésyle et de triéthylamine dans le dichlorométhane. Les nucléofuges formés sont ensuite substitués par un ion azoture dans le DMF à 50°C avec des rendements de 43% ($n = 3$) et 77% ($n = 4$). Enfin, les fonctions azoture obtenues sont réduites en ammoniums primaires par réaction de Staudinger avec des rendements de 86% et 87% respectivement (Schéma 2.11). Avant utilisation, les ammoniums sont déprotonnés par de la potasse finement pilée dans l'éther diéthylique.

L'hept-6-yn-1-ol C_5OH n'étant pas un réactif commercial, l'hex-5-yn-1-sulfonate de méthyl subit d'abord une SN_2 par un ion cyanure dans le DMSO à chaud pour former l'hept-6-yenenitrile (98%) qui est ensuite réduit quantitativement par le tétrahydruroaluminate de lithium dans l'éther pour conduire à l'amine C_5NH_2 (Schéma 2.11).

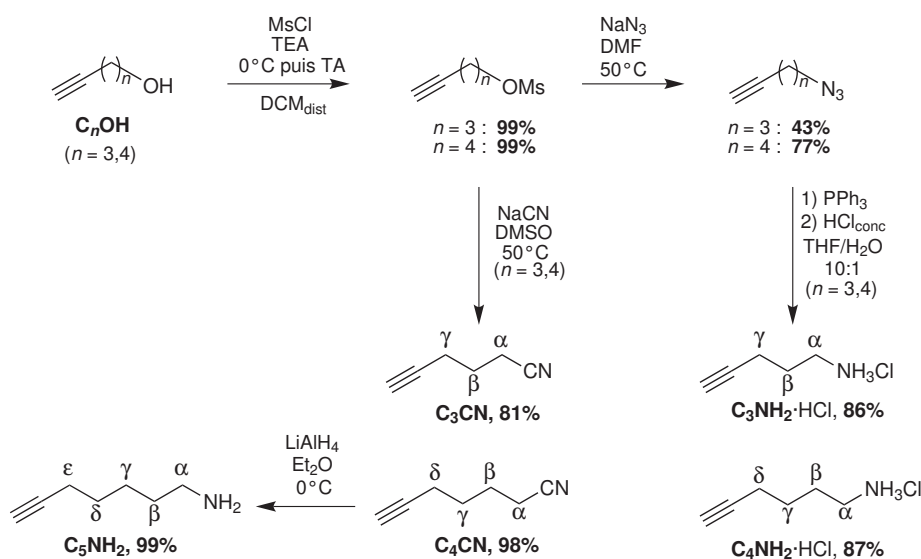


SCHÉMA 2.11 – Synthèse des aminoacétylènes : chlorure de pent-4-yn-1-ammonium $C_3NH_2 \cdot HCl$, chlorure d'hex-5-yn-1-ammonium $C_4NH_2 \cdot HCl$ et hept-6-yn-1-amine C_5NH_2 .

2.3.2 Synthèse et caractérisation des produits monofonctionnalisés

Le mécanisme de la monoclick procède en deux étapes : équilibre de coordination de l'aminoacétyle, caractérisé par la constante d'association K_n et cycloaddition thermique intramoléculaire, caractérisée par sa constante de vitesse k_n ($n = 3, 4, 5$, Schéma 2.12). L'établissement de l'équilibre est très rapide devant l'étape de cycloaddition, il est donc considéré établi à chaque instant. Les deux étapes ont été étudiées séparément.

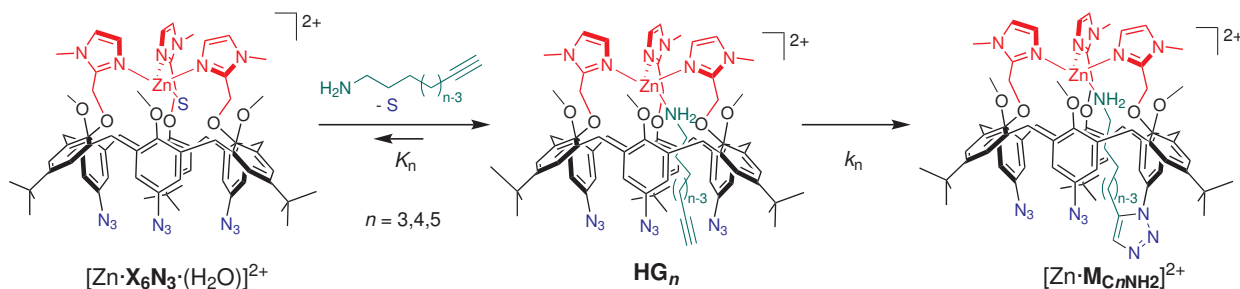


SCHÉMA 2.12 – Synthèse des complexes monofonctionnalisés $[Zn \cdot M_{CnNH_2}]^{2+}$ ($n = 3, 4, 5$). S = CD_3CN ou H_2O .

i. Formation des complexes d'inclusion. L'ajout de 1.1 équivalent de C_nNH_2 ($n = 3, 4, 5$) à une solution de complexe précurseur $[Zn \cdot X_6N_3 \cdot (H_2O)](ClO_4)_2$ dans CD_3CN conduit quantitativement au complexe d'inclusion de stœchiométrie 1:1, noté HG_n ³ (Schéma 2.12). Les trois complexes d'inclusion ont été synthétisés *in situ* et caractérisés par RMN 1H (Figure 2.1(a,c,e)). Les déplacements chimiques dans CD_3CN des espèces HG_n ainsi que les CIS_n ,⁴ définis comme la différence des déplacements chimiques d'un groupe de protons dans le complexe d'inclusion et dans le complexe $[Zn \cdot X_6N_3 \cdot (H_2O)]^{2+}$ (pour les résonances du calix[6]arène) ou dans l'invité libre, sont reportés dans le Tableau 2.1.

Dans chaque cas, les trois spectres attestent de la formation d'une nouvelle espèce de symétrie C_{3v} . Ils présentent des déplacements chimiques très similaires pour la structure calixarène. Grâce à des expériences COSY, les résonances à champ fort ont été attribuées aux méthylènes des invités coordonnés dans la cavité, qui se trouvent alors dans les cônes de blindage des six parois aromatiques et correspondent donc à des valeurs de CIS_n négatives. Dans les trois cas, la plus grande valeur de CIS correspond au méthylène β qui subit le plus fort blindage (-2.46, -2.52 et -2.63 pour $n = 3, 4, 5$). La molécule de CD_3CN initialement coordonnée à l'ion métallique dans la cavité est donc quantitativement chassée par l'amine primaire, ce qui témoigne de la plus grande affinité du complexe pour une amine primaire que pour un nitrile [20].

3. La nomenclature utilisée pour les complexes d'inclusion avec les substrats amine primaire correspond à la nature de l'espaceur, ici n chainons méthylène, ou éventuellement à la nature de la fonctionnalité terminale de l'acétylène lorsque l'espaceur est une chaîne aliphatique à quatre chainons (voir plus loin).

4. CIS est l'acronyme de « Complex Induced Shift ».

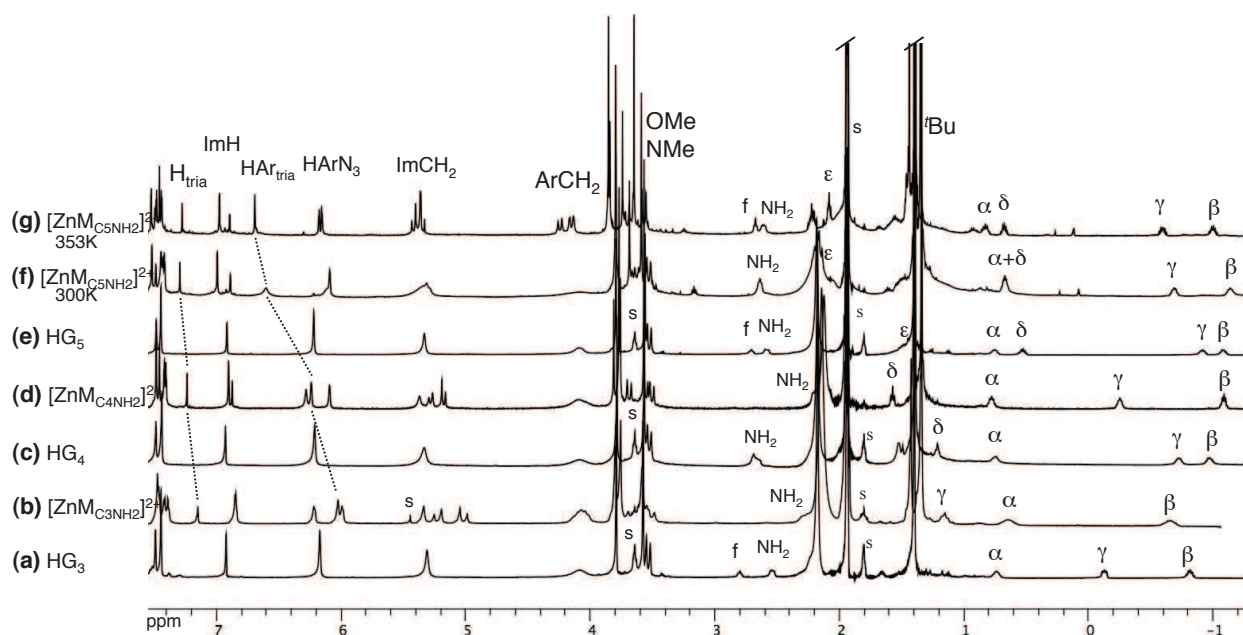


FIGURE 2.1 – RMN 1H dans CD_3CN des complexes d'inclusion HG_n et des complexes monofonctionnalisés $[Zn \cdot M C_n NH_2]^{2+}$. (a) HG_3 (250 MHz, 300 K) ; (b) $[Zn \cdot M C_3 NH_2]^{2+}$ (250 MHz, 300 K) ; (c) HG_4 (500 MHz, 300 K) ; (d) $[Zn \cdot M C_4 NH_2]^{2+}$ (500 MHz, 300 K) ; (e) HG_5 (500 MHz, 300 K) ; (f) $[Zn \cdot M C_5 NH_2]^{2+}$ (500 MHz, 300 K) ; (g) $[Zn \cdot M C_5 NH_2]^{2+}$ (500 MHz, 353 K). s = solvant résiduel (MeCN ou THF provenant de la synthèse du complexe précurseur), f = aminoacétylène libre. Les méthylènes sont notés α , β , etc. à partir de la fonction amine, conformément au Schéma 2.11.

	α	β	γ	δ	ϵ	<i>t</i> Bu	OCH ₃	NCH ₃	ImCH ₂	HArN	ImH
[Zn·X ₆ N ₃ ·(H ₂ O)] ²⁺						1.38	3.65	3.65	5.04	5.91	6.88
C ₃ NH ₂	2.79	1.64	2.24								
HG ₃	0.74	-0.82	-0.13			1.40	3.58	3.79	5.31	6.17	6.93
CIS ₃	-2.05	-2.46	-2.37			0.02	-0.07	0.14	0.27	0.26	0.05
[Zn·M C ₃ NH ₂] ²⁺	0.64	-0.66	1.15			1.43 (9H)	3.80 (3H)	3.80 (3H)	5.34 (s)	6.00 (N ₃)	6.84 (1H)
						1.34 (18H)	3.58 (6H)	3.76 (6H)	5.02 (d ₁)	6.22 (N ₃)	6.85 (2H)
									5.23 (d ₂)	6.03 (tria)	
$\Delta\delta_3$	-0.10	0.16	1.28			0.03 (9H)	0.22 (3H)	0.01 (3H)	0.03 (s)	-0.17 (N ₃)	-0.09 (1H)
						-0.06 (18H)	0.00 (6H)	-0.03 (6H)	-0.29 (d ₁)	0.05 (N ₃)	-0.08 (2H)
									-0.08 (d ₂)	-0.14 (tria)	
C ₄ NH ₂	2.70	1.55	1.55	2.20							
HG ₄	0.75	-0.97	-0.73	1.22		1.39	3.57	3.79	5.34	6.21	6.93
CIS ₄	-1.95	-2.52	-2.28	-0.98		0.01	-0.08	0.14	0.30	0.30	0.05
[Zn·M C ₄ NH ₂] ²⁺	0.78	-1.09	-0.25	1.57		1.41 (9H)	3.76 (3H)	3.81 (3H)	5.37 (s)	6.10 (N ₃)	6.87 (1H)
						1.34 (18H)	3.57 (6H)	3.77 (6H)	5.18 (d ₁)	6.24 (N ₃)	6.90 (2H)
									5.28 (d ₂)	6.28 (tria)	
$\Delta\delta_4$	0.03	-0.12	0.48	0.35		0.02 (9H)	0.19 (3H)	0.02 (3H)	0.03 (s)	-0.11 (N ₃)	-0.06 (1H)
						-0.05 (18H)	0.00 (6H)	-0.02 (6H)	-0.16 (d ₁)	0.03 (N ₃)	-0.03 (2H)
									-0.06 (d ₂)	0.07 (tria)	
C ₅ NH ₂	2.71	1.55	1.55	1.55	2.17						
HG ₅	0.75	-1.08	-0.92	0.52	1.80	1.40	3.56	3.80	5.34	6.22	6.92
CIS ₅	-1.96	-2.63	-2.47	-1.03	-0.37	0.02	-0.09	0.15	0.30	0.31	0.04
[Zn·M C ₅ NH ₂] ²⁺	0.70	-1.11	-0.66	0.70	2.09	1.42 (9H)	3.71 (3H)	3.82 (3H)	5.37 ^a (s)	6.16 ^a (N ₃)	6.92 (1H)
						1.38 (18H)	3.62 (6H)	3.83 (6H)	5.35 ^a (d ₁)	6.18 ^a (N ₃)	7.02 (2H)
									5.42 ^a (d ₂)	6.70 ^a (tria)	
$\Delta\delta_5$	-0.05	-0.03	0.26	0.18	0.29	0.02 (9H)	0.15 (3H)	0.02 (3H)	0.03 ^a (s)	-0.06 ^a (N ₃)	-0.00 (1H)
						-0.02 (18H)	0.06 (6H)	0.03 (6H)	0.01 ^a (d ₁)	-0.04 ^a (N ₃)	0.10 (2H)
									0.08 ^a (d ₂)	0.48 ^a (tria)	

TABLEAU 2.1 – Déplacements chimiques (ppm, CD₃CN, 300 K) de [Zn·X₆N₃]²⁺, des invités **C**_{*n*}NH₂, de **HG**_{*n*} et de [Zn·M**C**_{*n*}NH₂]²⁺ (*n* = 3, 4, 5). **CIS**_{*n*} : différence entre les déplacements chimiques d'un groupe de protons dans **HG**_{*n*} et, soit [Zn·X₆N₃]²⁺ (pour les signaux du calix[6]arène), soit l'invité non coordonné **C**_{*n*}NH₂. $\Delta\delta_n$: différence entre les résonances d'un groupe de protons dans [Zn·M**C**_{*n*}NH₂]²⁺ et dans **HG**_{*n*}. ^a Valeur reportée à 353 K car la résonance correspondant est mal définie à 300 K.

ii. Cycloaddition intramoléculaire. Les réactions monoclick étaient initialement conduites en chauffant à 65°C pendant deux jours un mélange du complexe précurseur avec deux équivalents d' aminoacétylène dans le THF [19]. Après plusieurs tests dans différents solvants compatibles avec la chimie de coordination des complexes entonnoirs (chloroforme, 1,4-dioxane, nitrométhane, éthanol, acétonitrile), des conditions optimisées ont été établies. Les monoclicks avec deux équivalents d'amine au reflux du toluène conduisent aux complexes monofonctionnalisés $[Zn \cdot M_{C_3NH_2}](ClO_4)_2$, $[Zn \cdot M_{C_4NH_2}](ClO_4)_2$ et $[Zn \cdot M_{C_5NH_2}](ClO_4)_2$ avec 95%, 93% et 92% de rendement, respectivement.⁵ La réaction est finie en deux heures pour $n = 3, 4$ et cinq heures pour $n = 5$. Les produits sont isolés par précipitation à l'éther, centrifugation ou filtration selon l'échelle de la réaction, et lavages à l'éther.

Les produits ont été caractérisés par spectrométrie de masse en mode positif. Des signaux correspondant aux complexes $[Zn \cdot M_{C_nNH_2} + ClO_4]^+$ sont observés : $m/z = 1433.7$, 1447.7 et 1461.7 pour $n = 3, 4, 5$. Cependant, les complexes d'inclusion et les complexes monofonctionnalisés ayant les mêmes valeurs de m/z , les ligands calix[6]arène ont été caractérisés par la même méthode après démétallation d'échantillons des bruts réactionnels par de l'acide trifluoroacétique. Dans tous les cas, le spectre de masse n'indique que la présence que des ligands monofonctionnalisés. Par exemple, la Figure 2.2 représente le spectre de masse correspondant au ligand $M_{C_4NH_2}$. On distingue les signaux correspondant au ligand monoprotoné (1349.6), diprotoné (675.3) et au complexe sodique (1371.6). Il n'y a pas de signal pour le ligand de départ X_6N_3 protoné (1251) ni pour les ligands di- (1446.6) et trifonctionnalisés (1543), ce qui atteste de la grande sélectivité de la réaction.

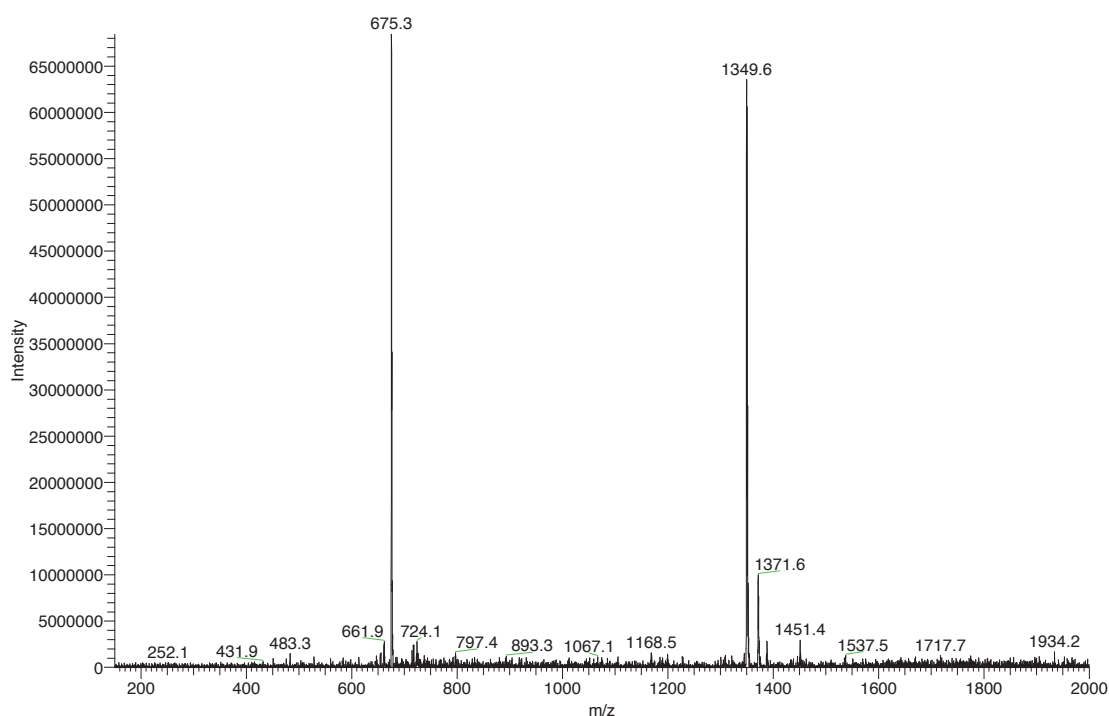


FIGURE 2.2 – Spectre de masse (ESI, +, CH_3OH) d'un échantillon de complexe monofonctionnalisé $[Zn \cdot M_{C_4NH_2}](ClO_4)_2$ démétallé par du TFA. On distingue les pics correspondant à $[M_{C_4NH_2} + H]^+$ ($m/z = 1349.6$), $[M_{C_4NH_2} + Na]^+$ ($m/z = 1371.6$) et $[M_{C_4NH_2} + 2H]^{2+}$ ($m/z = 675.3$).

5. Dans la nomenclature utilisée dans ce manuscrit, **M** signifie « monofonctionnalisé », C_n indique la nature de l'espaceur et NH_2 la nature de la fonction coordinante.

Les produits ont également été caractérisés par spectroscopie RMN ^1H (Figure 2.1(b,d,f,g)). Dans les trois cas, un singulet intégrant pour 1H est apparu entre 7.0 et 7.3 ppm, correspondant au proton du cycle triazole nouvellement formé. Par ailleurs, de nouvelles résonances sont apparues dans la zone des champs forts. Leur intégration correspond à une stœchiométrie 1:1 entre l'aminoacétylène et le calixarène, ce qui est cohérent avec une structure monofonctionnalisée dont la chaîne est coordonnée à l'ion métallique à travers la cavité. Les résonances des complexes $[\text{Zn}\cdot\text{M}_{\text{C}_3\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ et $[\text{Zn}\cdot\text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ sont fines à 300 K tandis que celles du complexe $[\text{Zn}\cdot\text{M}_{\text{C}_5\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$, particulièrement les résonances des protons ImCH_2 , HAr_{tria} et HAr_{N_3} , sont larges à cette température. En chauffant à 353 K, les résonances deviennent fines ce qui indique que le complexe $[\text{Zn}\cdot\text{M}_{\text{C}_5\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ a une mobilité conformationnelle restreinte à 300 K. Puisque le phénomène n'est pas observé pour $[\text{Zn}\cdot\text{M}_{\text{C}_3\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ et $[\text{Zn}\cdot\text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$, on peut en déduire que la longue chaîne entrave la mobilité conformationnelle du complexe (voir paragraphe 2.3.5 page 68).

L'analyse complète du spectre a pu être établie grâce à des expériences de RMN 2D. Une COSY a mis en évidence les résonances de la chaîne alkyl auto-coordonnée de $[\text{Zn}\cdot\text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$: le méthylène δ résonne en triplet et les signaux des méthylènes γ , β et α sont déduits un à un par les corrélations 3J (Figure 2.3). Une expérience HSQC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ a permis de distinguer les signaux des groupes HAr_{N_3} (qui couplent en 1J avec des carbones à 118.6 ppm) et HAr_{tria} (qui couple avec des carbones à 125.4 ppm) d'une part, et OCH_3 (qui couplent avec des carbones à 61.7 et 62.1 ppm) et NCH_3 (qui couplent à des carbones à 35.5 et 35.7 ppm) d'autre part.

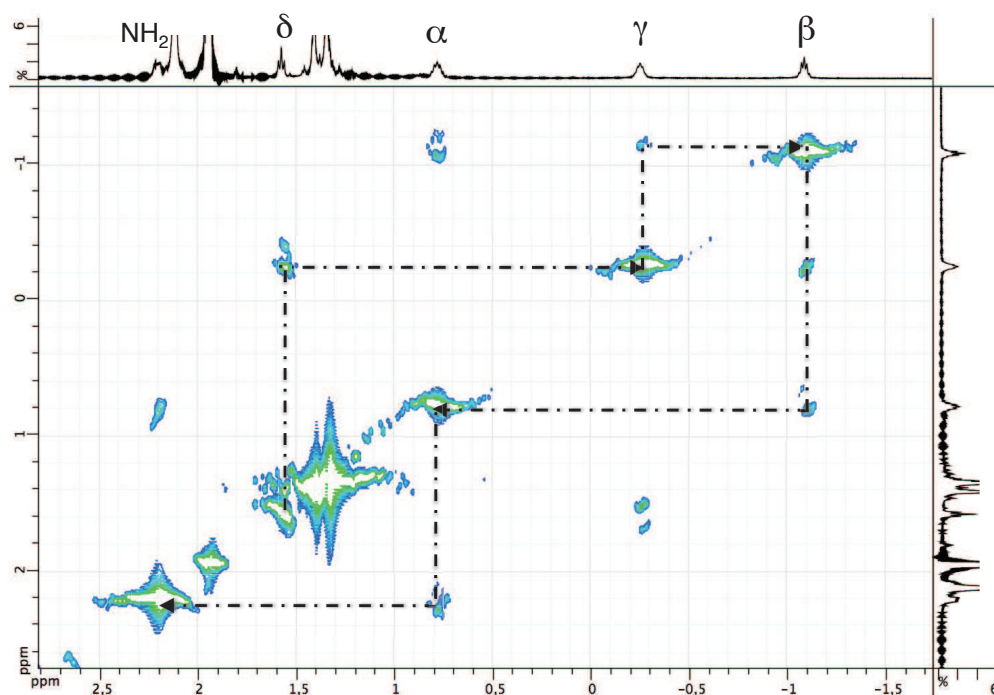


FIGURE 2.3 – Expérience COSY $^1\text{H}/^1\text{H}$ du complexe $[\text{Zn}\cdot\text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$, zoom sur la région [2.5 ppm ; -1.5 ppm]. L'identification de la chaîne alkyle auto-coordonnée se fait à partir du méthylène δ jusqu'au groupe NH_2 coordonné.

Les spectres RMN ^1H des produits monofonctionnalisés présentent plus de signaux que ceux des complexes d'inclusion, conformément à ce que l'on attend après une réaction de désymétrisation. La Figure 2.4 représentant le complexe $[\text{Zn}\cdot\text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ dans une conformation idéalement plane

met en évidence le plan de symétrie σ_v de la molécule, et permet de visualiser les nouveaux groupes de protons équivalents. Pour plus de clarté, le lien de coordination entre la fonction amine et l'ion Zn^{2+} n'est pas représenté. Les protons ImCH₂ résonnent en singulet dans le complexe précurseur C_{3v} tandis que dans les complexes monofonctionnalisés, ils sont séparés en un singulet intégrant pour 2H (CH₂ porté par l'unité Ar_{tBu} qui appartient à σ_v) et deux doublets couplés par une constante de type 2J intégrant chacun pour 2H (pour les deux autres unités Ar_{tBu}, les deux protons du CH₂ ne sont pas équivalents). Ces signaux sont donc cohérents avec l'existence d'un plan de symétrie, et donc avec des espèces de symétrie C_s . De même, d'autres résonances se trouvent démultipliées :

- le singulet initial (6H) des protons HAr_{N₃} est divisé après désymétrisation en trois singulets (2H) : HAr_{tria}, HAr_{N₃}(1) et HAr_{N₃}(2) ;
- le singulet initial des groupes *t*Bu, d'intégration 27H, est divisé en deux singulets intégrant pour 9H et 18H ;
- le singulet initial des groupes OCH₃, d'intégration 9H, est divisé en deux singulets intégrant pour 3H et 6H ;
- le singulet correspondant à un des protons des imidazoles, d'intégration 3H, est divisé en deux singulets intégrant pour 1H et 2H.

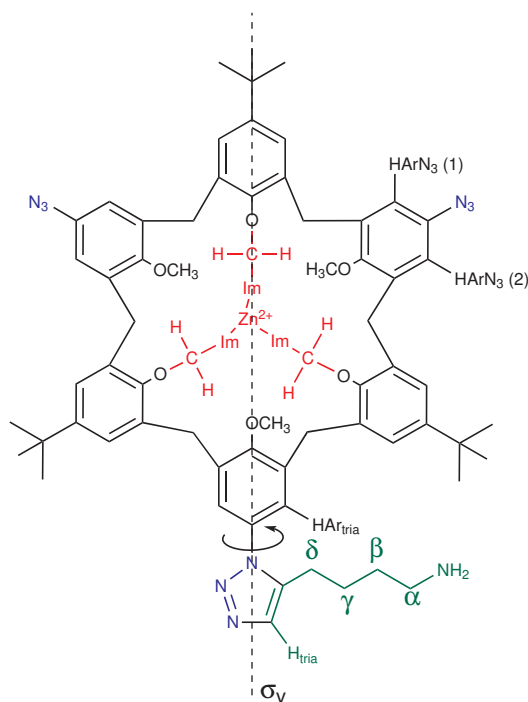


FIGURE 2.4 – Représentation idéalement plane du complexe $[Zn \cdot M_{C_4NH_2}](ClO_4)_2$ mettant en évidence le plan de symétrie σ_v . Pour plus de clarté, le lien de coordination entre l'amine et l'ion Zn^{2+} n'est pas représenté.

Ainsi, une seule espèce est observée sur le spectre RMN 1H , ce qui indique que la cycloaddition se fait de façon 100% régiosélective en faveur du triazole substitué en position 1,5, qui est le seul géométriquement atteignable par le processus intramoléculaire. Aucune trace du régioisomère 1,4 n'est observée. La fonctionnalisation *intermoléculaire* n'est pas observée car trop lente dans ces conditions réactionnelles. D'ailleurs, en l'absence du cation Zn^{2+} , l'étape de reconnaissance n'a pas

lieu et la réaction conduite dans les mêmes conditions de température et de concentration ne donne lieu à aucune conversion.

Les composés $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_3\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ et $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_5\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ ont été caractérisés de la même façon et présentent des caractéristiques spectroscopiques similaires, en accord avec la symétrie C_s .

2.3.3 Compétitions entre amines aliphatiques

On peut prévoir que deux éléments seront clés pour la réaction monoclick : le positionnement de l'alcyne face aux fonctions azoture dans le complexe d'inclusion et la stabilité du produit qui reflète l'état de transition de la cycloaddition (le complexe d'inclusion dans l'hypothèse d'un état de transition précoce ou le produit monofonctionnalisé auto-inclus dans l'hypothèse d'un état de transition tardif). La longueur de l'espaceur est une donnée cruciale pour ces deux éléments. Nous avons donc cherché à évaluer son influence.

La vitesse globale de la monoclick v_n est définie à chaque instant comme la vitesse d'apparition du produit monofonctionnalisé, qui peut être exprimée en fonction de $[\text{HG}_n]$ puis en fonction des concentrations en réactifs initiaux et des constantes k_n et K_n .

$$v_n = \frac{d[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_n\text{NH}_2}]}{dt} = k_n[\text{HG}_n] = k_n K_n \frac{[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{N}_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})] \cdot [\text{C}_n\text{NH}_2]}{[\text{H}_2\text{O}]} \quad (2.1)$$

La vitesse absolue v_n est difficile à évaluer à cause de l'hétérogénéité du milieu réactionnel. L'influence de la longueur de l'espaceur a donc été étudiée grâce à des expériences de compétition, d'une part entre C_3NH_2 et C_4NH_2 , d'autre part entre C_4NH_2 et C_5NH_2 . Les processus d'inclusion et de cycloaddition intramoléculaire ont été examinés séparément.

a. Complexations compétitives : détermination des valeurs relatives de K_n

Les expériences de complexation compétitives ont été effectuées dans CD_3CN à 300 K. Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la compétition entre C_3NH_2 et C_4NH_2 . Des solutions des deux amines sont préparées dans CDCl_3 avec un étalon interne (DMF pour C_3NH_2 , 1,2-dibromoéthane (DBE) pour C_4NH_2) et les spectres RMN ^1H sont enregistrés (Figure 2.5). L'intégration relative⁶ de chaque amine par rapport à son étalon permet de doser chaque solution. Les concentrations sont indicées d'un zéro pour indiquer qu'il s'agit de la concentration initiale en amine, avant complexation.

$$\frac{[\text{C}_3\text{NH}_2]_0}{[\text{DMF}]} = \frac{2.00/2}{4.57/6} = 1.31 \pm 0.05 \quad (2.2)$$

$$\frac{[\text{DBE}]}{[\text{C}_4\text{NH}_2]_0} = \frac{4.14/4}{2.00/2} = 1.04 \pm 0.05 \quad (2.3)$$

Un mélange des solutions dosées est alors ajouté sur une solution de complexe précurseur $[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{N}_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ dans CD_3CN , tel que les deux amines soient introduites en excès, et le spectre RMN ^1H est enregistré (Figure 2.6). On n'observe plus de complexe de départ, ce qui indique que la complexation est quantitative.

6. En refaisant les intégrations à l'aveugle plusieurs fois, nous avons déterminé une incertitude relative d'environ 5% sur chaque mesure.

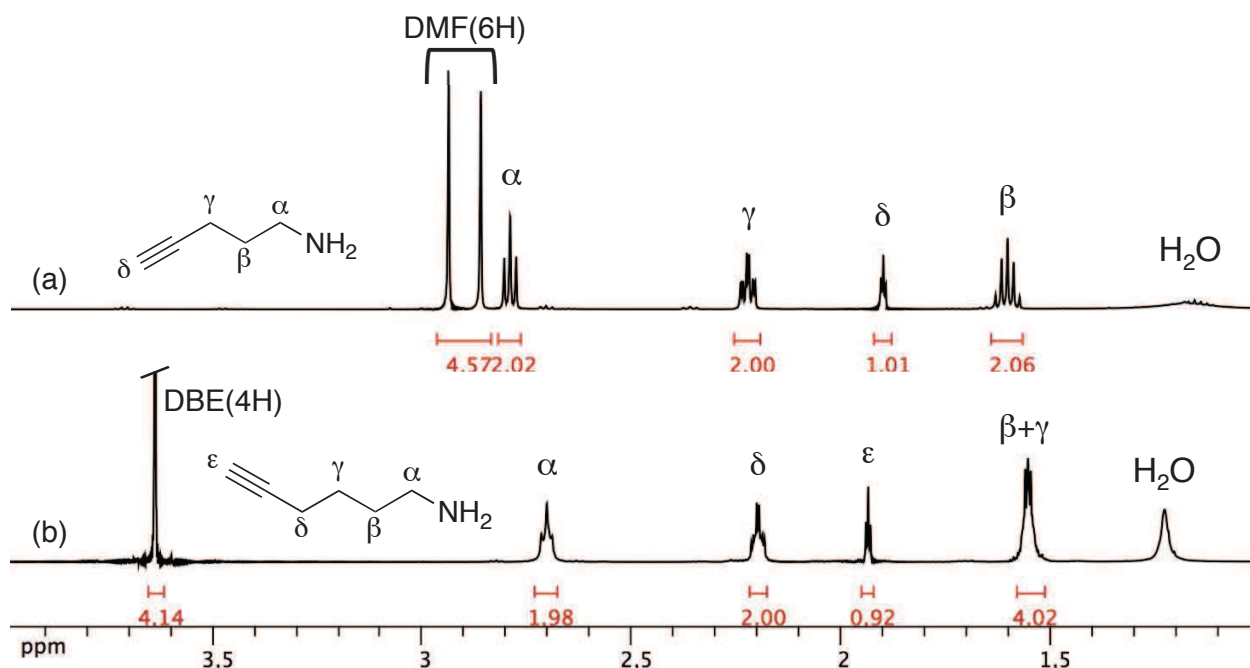


FIGURE 2.5 – RMN 1H ($CDCl_3$, 500 MHz, 300 K) des solutions d'aminocétylènes et leurs étalons internes : (a) C_3NH_2 et DMF ; (b) C_4NH_2 et DBE. Les intégrations sont indiquées sous chaque signal.

Le nombre d'équivalents introduits de chaque amine est déterminé par intégration relative de chaque étalon interne et du calix[6]arène (ici, la somme des deux signaux des protons HAr_{N_3} de chaque complexe d'inclusion).

$$\frac{[C_3NH_2]_o}{[Zn \cdot X_6N_3]_o} = \frac{[C_3NH_2]_o}{[DMF]} \cdot \frac{[DMF]}{[Zn \cdot X_6N_3]_o} = 1.31 \cdot \frac{46.2/6}{6.0/6} = 10.1 \pm 1.0 \quad (2.4)$$

$$\frac{[C_4NH_2]_o}{[Zn \cdot X_6N_3]_o} = \frac{[C_4NH_2]_o}{[DBE]} \cdot \frac{[DBE]}{[Zn \cdot X_6N_3]_o} = \frac{1}{1.04} \cdot \frac{43.2/4}{6.0/6} = 10.4 \pm 1.0 \quad (2.5)$$

Ainsi, environ 10 équivalents de chaque amine ont été introduits : le mélange est presque équimolaire. Le rapport des concentrations en complexes d'inclusion est déterminé par le rapport des intégrations des méthylènes β de chaque espèce.

$$\frac{[HG_4]}{[HG_3]} = \frac{1.29}{0.71} = 1.82 \pm 0.10 \quad (2.6)$$

On constate donc que pour une introduction d'amines en quantité équimolaire, le complexe d'inclusion avec l'amine C_4NH_2 est favorisé.

Ensuite, il faut déterminer le rapport des concentrations en amine libre après complexation. L'intégration directe sur le spectre est difficile à cause du chevauchement des signaux des amines libres entre elles et avec les résonances du calixarène. On obtient donc le résultat en déduisant du nombre initial d'équivalents de chaque amine la quantité de complexe d'inclusion correspondant formé.

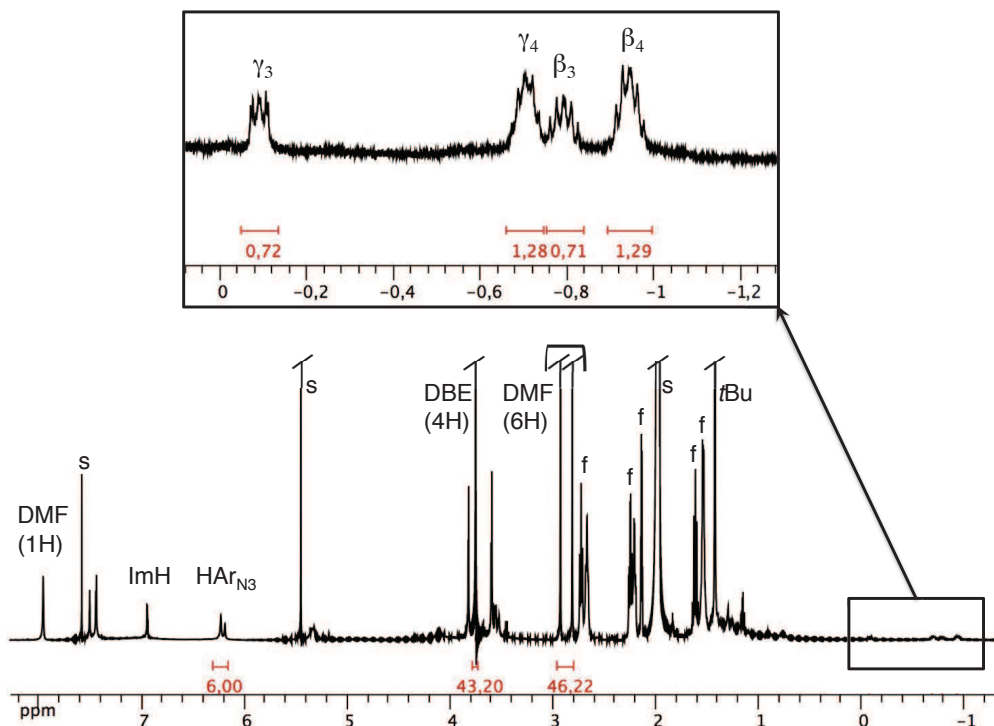


FIGURE 2.6 – RMN ^1H (CD_3CN , 500 MHz, 300 K) du mélange de complexes d'inclusion HG_3 et HG_4 et zoom sur la zone des champs forts. Les méthylènes β et γ d'un complexe HG_n sont respectivement notés β_n et γ_n . Les intégrations sont indiquées sous chaque signal. s = solvant résiduel, f = aminoacétylène libre.

$$\frac{[\text{C}_3\text{NH}_2]}{[\text{C}_4\text{NH}_2]} = \frac{[\text{C}_3\text{NH}_2]_o - [\text{HG}_3]}{[\text{C}_4\text{NH}_2]_o - [\text{HG}_4]} = \frac{10.1 - 0.71/2}{10.4 - 1.29/2} = 1.0 \pm 0.1 \quad (2.7)$$

On en déduit enfin le rapport des constantes d'association.

$$\frac{K_4}{K_3} = \frac{[\text{HG}_4]}{[\text{HG}_3]} \cdot \frac{[\text{C}_3\text{NH}_2]}{[\text{C}_4\text{NH}_2]} = 1.82 \pm 0.20 \quad (2.8)$$

Par des expériences et des calculs similaires, nous avons pu déterminer également le rapport des constantes d'association lors d'une compétition entre C_4NH_2 et C_5NH_2 .

$$\frac{K_4}{K_5} = 1.87 \pm 0.20 \quad (2.9)$$

Ainsi, l'aminoacétylène possédant un espaceur à quatre chaînons (C_4NH_2) est le meilleur ligand des trois. Les constantes d'association sont tout de même du même ordre de grandeur, ce qui s'explique par le fait que la force motrice de la complexation est le fort gain enthalpique lors de la création de la liaison de coordination azote-zinc. La sélectivité en faveur de l'invité à quatre chaînons est contrôlée par des interactions plus faibles entre la chaîne aliphatique et la cavité, probablement

des interactions de type CH- π .

Nous supposons désormais que les valeurs relatives de K_n déterminées dans CD_3CN à 300 K restent valides dans le toluène à 110°C (conditions de la monoclick) puisque les structures des trois amines sont proches et aucun effet de solvant favorisant un complexe d'inclusion particulier n'est attendu.

b. Cycloadditions compétitives : détermination des valeurs relatives de k_n

Le facteur entropique est primordial dans les réactions de cycloaddition car le bon positionnement spatial des réactifs avant réaction est clé pour la réactivité. L'étape de reconnaissance présentée ci-dessus permet le rapprochement des réactifs et la longueur n de l'espaceur impose le positionnement relatif de l'alcyne et des azotures. Plus ils sont proches, plus le système se rapproche de l'état de transition et plus la réaction est rapide. Nous nous sommes donc intéressés aux valeurs relatives des constantes de cycloaddition intramoléculaire k_n .

Une fraction du mélange des complexes d'inclusion HG_3 et HG_4 obtenu précédemment a été diluée dans du toluène sec et cette solution a été chauffée au reflux pendant 2 heures.⁷ Après précipitation à l'éther et plusieurs cycles de centrifugation et de lavage à l'éther, un solide a été obtenu et analysé par RMN 1H (Figure 2.7).

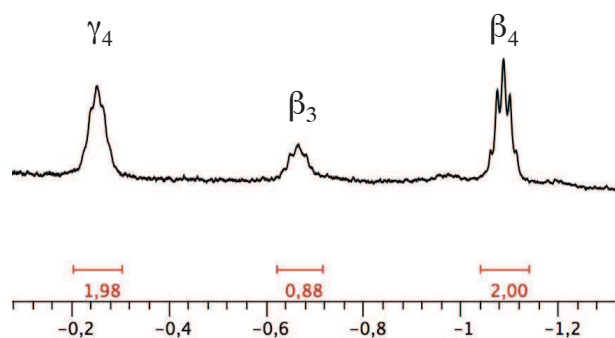


FIGURE 2.7 – RMN 1H (CD_3CN , 500 MHz, 300 K) du mélange des complexes monofonctionnalisés $[Zn \cdot M_{C_3NH_2}](ClO_4)_2$ et $[Zn \cdot M_{C_4NH_2}](ClO_4)_2$ dans la zone des champs forts. Les méthylènes β et γ d'un complexe $[Zn \cdot M_{C_nNH_2}](ClO_4)_2$ sont respectivement notés β_n et γ_n . Les intégrations sont indiquées sous chaque signal.

Le rapport des concentrations en complexes après réaction ($t \rightarrow \infty$) est évalué par intégration relative des méthylènes β .

$$\frac{[Zn \cdot M_{C_4NH_2}]_{\infty}}{[Zn \cdot M_{C_3NH_2}]_{\infty}} = \frac{2.00}{0.88} = 2.27 \simeq 2.3 \pm 0.1 \quad (2.10)$$

Pour obtenir le rapport des k_n , il faut déterminer le rapport des v_n car à chaque instant on peut écrire :

$$\frac{v_4}{v_3} = \frac{k_4}{k_3} \cdot \frac{K_4}{K_3} \cdot \frac{[C_4NH_2]}{[C_3NH_2]} \quad (2.11)$$

7. L'équilibre $HG_3 + C_4NH_2 \rightleftharpoons HG_4 + C_3NH_2$ étant indépendant de la concentration totale, la dilution ne modifie pas le rapport des concentrations des complexes d'inclusion.

À ce stade, une approximation est nécessaire pour relier le rapport des produits en fin de réaction au le rapport des réactifs à $t = 0$. Si on suppose que le rapport des concentrations en amines libres reste constant, ce qui est raisonnable car elles ont été introduites en large excès (environ 10 équivalents chacune), alors le rapport des vitesses est constant. Sous cette approximation, le rapport v_4/v_3 peut-être évalué à n'importe quel instant $t \geq 0$. Nous choisissons donc de l'évaluer à temps infini grâce au rapport des concentrations des produits monofonctionnalisés.

$$\frac{v_4}{v_3} = \frac{d[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}]}{d[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_3\text{NH}_2}]} = \frac{[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}]_\infty}{[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_3\text{NH}_2}]_\infty} = 2.3 \pm 0.1 \quad (2.12)$$

Par ailleurs, nous pouvons évaluer le rapport à $t = 0$:

$$\frac{v_4}{v_3} = \frac{k_4}{k_3} \cdot \frac{[\text{HG}_4]_0}{[\text{HG}_3]_0} \quad (2.13)$$

En combinant les équations (2.12) et (2.13), on obtient le rapport des constantes de vitesses.

$$\boxed{\frac{k_4}{k_3} = \frac{[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}]_\infty}{[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_3\text{NH}_2}]_\infty} \cdot \frac{[\text{HG}_3]_0}{[\text{HG}_4]_0} = 2.27 \cdot \frac{1}{1.82} = 1.25 \simeq 1.3 \pm 0.10} \quad (2.14)$$

Une étude similaire avec les amines C_4NH_2 et C_5NH_2 a permis d'établir le rapport de leurs constantes cinétiques.

$$\boxed{\frac{k_4}{k_5} = 2.3 \pm 0.2} \quad (2.15)$$

Ainsi, le substrat qui conduit à la plus grande constante de vitesse est l'aminoacétylène à quatre chaînons C_4NH_2 , ce qui démontre que pour $n = 4$, l'arrangement spatial entre les groupes azoture et la fonction acétylène dans le complexe d'inclusion HG_4 conduit à l'état fondamental le plus favorable pour la cycloaddition.

c. Conclusion des expériences de compétition, analogie avec le modèle de Michaelis-Menten

La conversion catalytique d'un substrat S en produit P par un enzyme E peut-être décrite par le modèle de Michaelis-Menten. L'association entre l'enzyme et son substrat conduit à un intermédiaire E·S qui évolue en P et libère E, qui peut à nouveau transformer une molécule de substrat.



La résolution du système cinétique conduit à l'expression de la vitesse de la réaction enzymatique :

$$v = k_{\text{cat}} \frac{[\text{E}]_0[\text{S}]}{K_{\text{M}} + [\text{S}]} \quad \text{avec} \quad K_{\text{M}} = \frac{k_{-1} + k_{\text{cat}}}{k_1}$$

Dans l'hypothèse où la réaction chimique est lente ($k_{\text{cat}} \ll k_1, k_{-1}$), l'association enzyme-substrat peut-être considérée comme un pré-équilibre. L'expression de K_{M} se simplifie alors et on reconnaît l'inverse de la constante d'association du substrat. De surcroît, dans l'hypothèse où le substrat est

en faible quantité, l'expression de la vitesse se simplifie.

$$v = \frac{k_{\text{cat}}}{K_M} [E]_0 [S] \quad \text{et} \quad K_M = \frac{k_{-1}}{k_1} = \frac{1}{K_{\text{ass}}}$$

Le rapport k_{cat}/K_M devient donc une constante de vitesse de deuxième ordre entre le substrat et l'enzyme et mesure la spécificité de l'enzyme pour un substrat en combinant le paramètre thermodynamique de l'association avec le paramètre cinétique de la transformation.

Notre réaction monoclick est très similaire à ce modèle, à la différence que le processus n'est pas catalytique car le calix[6]arène est transformé. Par analogie, K_n correspond à $1/K_M$ et k_n correspond à k_{cat} . La spécificité de complexe précurseur pour les trois invités est donc quantifiée par le produit $k_n K_n$:

$$\boxed{\frac{k_4 K_4}{k_3 K_3} = 2.2 \quad \text{et} \quad \frac{k_4 K_4}{k_5 K_5} = 4.3} \quad (2.16)$$

Cette analyse indique une plus grande spécificité pour C_4NH_2 . Vient ensuite C_3NH_2 , tandis que C_5NH_2 est très nettement le moins bon substrat des trois.

2.3.4 Analyse conformationnelle : rationalisation de la longueur optimale de l'espaceur

L'adéquation géométrique entre l'hôte calixarène et l'aminoacétylène étant cruciale, nous nous sommes également intéressés aux adaptations conformationnelles que la structure calixarène et l'invité réactif doivent subir pour accommoder la réaction monoclick. Nous avons donc analysé les conformations des complexes d'inclusion et des produits monofonctionnalisés en solution dans CD_3CN .

a. Conformation des complexes d'inclusion

Les déplacements chimiques des complexes d'inclusion, ainsi que les valeurs de CIS_n (Complex Induced Shift, défini page 54.) pour les trois complexes d'inclusion sont reportées dans le Tableau 2.1, page 56.

Comme il a été précédemment remarqué, les parois aromatiques du calixarène blindent les résonances de l'invité coordonné, ce qui se traduit par des valeurs négatives de CIS. Pour les trois invités, les valeurs de CIS_n pour un méthylène sont sensiblement égales ($\simeq -2.0, -2.5, -2.4, -1.0$ ppm pour $\alpha, \beta, \gamma, \delta$) et les légères variations d'un invité à l'autre ne sont pas corrélées au paramètre n . Ceci indique que les effets de blindage sont très similaires dans les trois cas. Les invités sont donc positionnés à la même hauteur dans la cavité.

Certaines résonances du calixarène ne subissent presque pas de changement lors de la complexation de l'invité. C'est le cas des groupes tBu ($CIS = 0.01$ ou 0.02 ppm), ainsi que les protons ImH qui ne ressentent qu'un léger déblindage (0.04 ou 0.05 ppm). Les groupes méthoxy sont faiblement blindés ($-0.07, -0.08$ et -0.09 ppm), ce qui indique qu'ils se déplacent vers l'intérieur de la cavité blindante. Les protons HAr_{N_3} sont considérablement déblindés ($0.26, 0.30$ et 0.30 ppm), suggérant que l'unité aromatique correspondante s'écarte de la cavité. Ces données sur les protons OCH_3 et HAr_{N_3} témoignent du pivotement de l'unité aromatique Ar_{N_3} vers l'extérieur de la cavité lors de la complexation de l'invité. Les blindages et déblindages sont presque identiques dans les

trois cas mais augmentent légèrement avec la longueur de l'invité, ce qui est cohérent avec le fait que la cavité s'ouvre davantage pour un invité long, et illustre le processus d'« induced-fit » déjà observé avec nos systèmes où l'hôte subit de légères modifications conformationnelles afin de renforcer la complexation de l'invité [40]. Dans le cas présent, les modifications sont très légères d'un invité à l'autre. De la même façon, les résonances des protons ImCH₂ sont déblindées (0.27, 0.30 et 0.30 ppm) mais sont presque identiques dans les trois cas.

Ainsi, ces données mettent en évidence un léger changement conformationnel lors de la complexation des invités. Ce changement est cependant quasi identique pour $n = 3, 4, 5$, ce qui suggère que la différence de réactivité des trois aminoacétylènes ne provient pas de la distorsion du système à l'étape de complexation.

b. Conformation des produits monofonctionnalisés

Contrairement aux spectres RMN ¹H des complexes d'inclusion, les spectres des complexes monofonctionnalisés présentent plusieurs différences notables qui indiquent que les trois produits présentent des conformations différentes. Ces différences peuvent être quantifiées par la différence des déplacements chimiques entre le complexe monofonctionnalisé et son complexe d'inclusion correspondant. Ces grandeurs sont notées $\Delta\delta_n$ et sont reportées dans le Tableau 2.1, page 56.

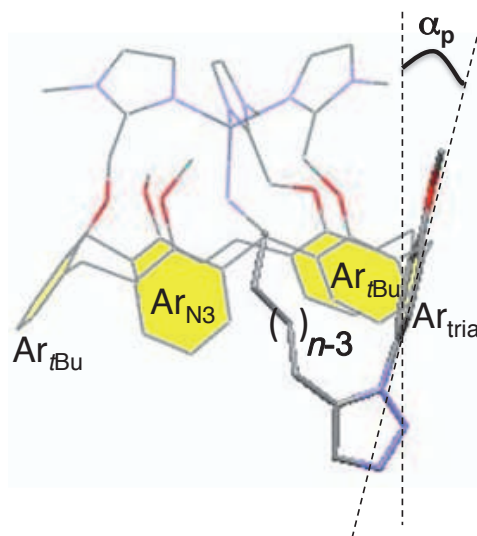


FIGURE 2.8 – Représentation schématique de l'angle de pivot de l'unité Ar_{tria} α_p . Pour plus de clarté, les groupes *t*Bu et N₃ ont été omis.

i. Déformation du calix[6]arène. Après réaction, certaines unités aromatiques ont pivoté d'un angle α_p par rapport à l'axe du cône, comme représenté sur la Figure 2.8 sur l'exemple de l'unité Ar_{tria}.

Ainsi dans les complexes monofonctionnalisés, les unités Ar_{tBu} sont différenciées mais dans les trois cas, les valeurs de $\Delta\delta$ sont très proches de zéro pour les deux signaux des *t*Bu (-0.06 ppm au plus). Ceci indique que, dans les produits monofonctionnalisés, les unités Ar_{tBu} ont des positions très similaires autour de la cavité, et que ces positions sont très proches des positions dans les complexes d'inclusion correspondants. Elles ne subissent donc presque pas de modification conformationnelle,

conformément au fait que ces unités sont projetées vers l'extérieur de la cavité dans les complexes de Zn(II) des calix[6]arènes trisimidazole et sont relativement indifférentes aux modifications de l'intérieur de la cavité.

C'est l'unité Ar_{tria} qui subit la plus grande modification d'environnement puisque c'est elle qui est liée de façon covalente à la chaîne auto-coordinée. Dans les trois cas, la valeur de $\Delta\delta_n$ pour le groupe méthoxy (OCH_3 , 3H) est positive, ce qui indique que les protons sont moins blindés et donc rejetés hors de la cavité. L'unité aromatique correspondante, Ar_{tria} , pivote donc vers l'intérieur de la cavité dans les trois cas. $\Delta\delta_n$ augmente lorsque l'espaceur est plus court (0.22, 0.19 et 0.15 pour $n = 3, 4, 5$) ce qui indique qu'avec une chaîne plus courte, l'unité Ar_{tria} pivote davantage vers l'intérieur de la cavité. Les signes de $\Delta\delta_n$ pour les protons HAr_{tria} ne peuvent pas être interprétés en termes de modification conformationnelle à cause de l'influence de la transformation du groupe azoture en triazole sur leur déplacement chimique. Toutefois, leurs valeurs relatives peuvent être comparées car la transformation est identique dans les trois cas : les valeurs de $\Delta\delta_n$ pour HAr_{tria} , ainsi que les déplacements chimiques de H_{tria} augmentent considérablement lorsque la chaîne est plus longue (HAr_{tria} : $\Delta\delta_n = -0.14, 0.07$ et 0.48 ppm pour $n = 3, 4, 5$; H_{tria} : $\delta = 7.15, 7.24, 7.33$ ppm pour $n = 3, 4, 5$). Ces données indiquent également que l'unité Ar_{tria} pivote vers l'intérieur de la cavité lorsque la chaîne de l'espaceur est plus courte. L'angle de pivot α_p augmente lorsque n diminue.

Le pivotement des deux unités Ar_{N_3} peut être mesuré par le déplacement chimique moyen de ses deux protons aromatiques. On trouve ainsi des valeurs moyennes de 6.11, 6.17 et 6.17 pour $n = 3, 4, 5$, ce qui correspond à des valeurs de $\Delta\delta_n = -0.06, -0.04$ et -0.05 ppm pour $n = 3, 4, 5$. On remarque alors qu'il n'y a pas d'influence significative de la longueur de l'espaceur sur le pivotement de ces deux unités aromatiques.

Par ailleurs, lors de la descente en symétrie ($C_{3v} \rightarrow C_s$), de nouvelles résonances sont apparues sur les spectres RMN car certains protons ont été différenciés. Ils ne résonnent plus à la même fréquence parce qu'ils perçoivent des environnements différents. La différence de déplacement chimique de tels protons est une indication de la différence de leurs environnements. Dans notre cas, un grand écart signifie une plus grande déformation du cône du calix[6]arène. On peut ainsi relever les différences de déplacements chimiques :

- entre les doublets $ImCH_2$: 0.21, 0.10 et 0.02 pour $n = 3, 4, 5$;
- entre les protons HAr_{N_3} : 0.22, 0.14 et 0.02 pour $n = 3, 4, 5$;
- entre les groupes OCH_3 3H et 6H : 0.22, 0.19 et 0.09 pour $n = 3, 4, 5$;
- entre les groupes NCH_3 3H et 6H : 0.04, 0.04 et 0.01 pour $n = 3, 4, 5$;
- entre les tBu 9H et 18H : 0.09, 0.07 et 0.04 pour $n = 3, 4, 5$;

Ainsi, on peut remarquer dans tous les cas que les différences de déplacements chimiques sont plus grandes lorsque la chaîne de l'espaceur est courte, ce qui indique qu'une courte chaîne accentue la déformation du cône du calixarène.

ii. Élargissement des résonances Avec l'espaceur à 5 chaînons, un nouveau phénomène est observé par RMN à 300 K : les résonances des protons $ImCH_2$, HAr_{tria} , HAr_{N_3} de $[Zn \cdot M_{C_5NH_2}](ClO_4)_2$ sont larges alors qu'elles sont fines pour $[Zn \cdot M_{C_3NH_2}](ClO_4)_2$ et $[Zn \cdot M_{C_4NH_2}](ClO_4)_2$ à la même température. De même, les résonances des protons $ArCH_{ax}$, qui sont larges pour $[Zn \cdot M_{C_3NH_2}](ClO_4)_2$ et $[Zn \cdot M_{C_4NH_2}](ClO_4)_2$, sont encore plus larges et sont à peine visibles sur le spectre à 300 K de

$[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_5\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ (Figure 2.1), page 55), ce qui indique une différence de mobilité conformationnelle pour $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_5\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$. Les résonances du complexe étant fines à plus haute température (353 K), on en déduit que $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_5\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ a une mobilité plus restreinte à 300 K. Cela reflète le fait que la longue chaîne contraint les conformations du calixarène, ce qui est ressenti plus particulièrement au niveau des bras de coordination (à travers l'auto-coordination au zinc) et de l'unité Ar_{tria} (à travers le triazole).

Cela nous a conduit à étudier les phénomènes dynamiques de mobilité des complexes monofonctionnalisés. Cela est présenté au paragraphe suivant.

2.3.5 Dynamique de l'inversion hélicoïdale au centre métallique

Notre équipe a montré que les bras imidazole du calixarène s'arrangent en hélice autour de l'ion Zn^{2+} et que l'échange rapide entre l'hélice gauche et l'hélice droite (Schéma 2.13) pouvait être gelé par RMN à basse température [41, 42]. Pour les différents complexes monofonctionnalisés, nous avons ainsi étudié la dynamique d'échange par des expériences RMN à différentes températures dans CD_3CN et dans CDCl_3 , un solvant non-coordinant.

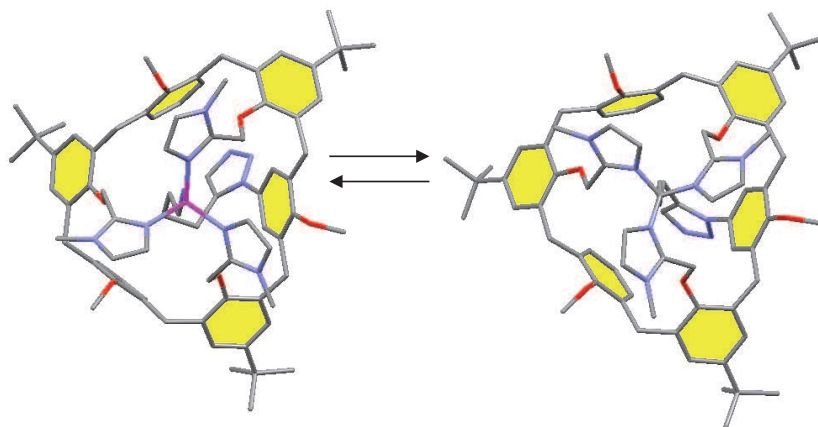


SCHÉMA 2.13 – Représentation vue de haut de l'inversion hélicoïdale autour du centre métallique et de la déformation de la structure calix[6]arène.

a. Étude dans CD_3CN

i. **Complexe $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$.** Le spectre RMN ^1H à 500 MHz de $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ dans CD_3CN est fin à 300 K et caractéristique d'une espèce de symétrie C_s , ce qui signifie que l'inversion hélicoïdale est rapide à l'échelle de temps de l'expérience RMN. En abaissant la température, les résonances s'élargissent puis une signature fine est observée à 240 K, correspondant à une espèce de symétrie C_1 (Figure 2.9). À cette température, l'inversion hélicoïdale est gelée. Les trois signaux ImCH_2 (un singulet et deux doublets à 300 K) se séparent en plusieurs signaux dont on distingue deux doublets d'intégration 1H à 5.2 et 5.6 ppm, ce qui est cohérent avec le blocage de l'inversion des hélices. On constate également que les trois singulets d'intégration 2H des signaux HAr_{N_3} et HAr_{tria} sont transformés en six singulets intégrant pour 1H. Les protons aromatiques équivalents dans la représentation moyenne voient donc des environnements différents lorsque l'inversion hélicoïdale est gelée. La structure hélicoïdale est donc transmise à ces unités aromatiques

qui subissent une torsion par rapport à leur position moyenne. Les protons HAr_{tBu} se comportent de façon similaire (non représenté).

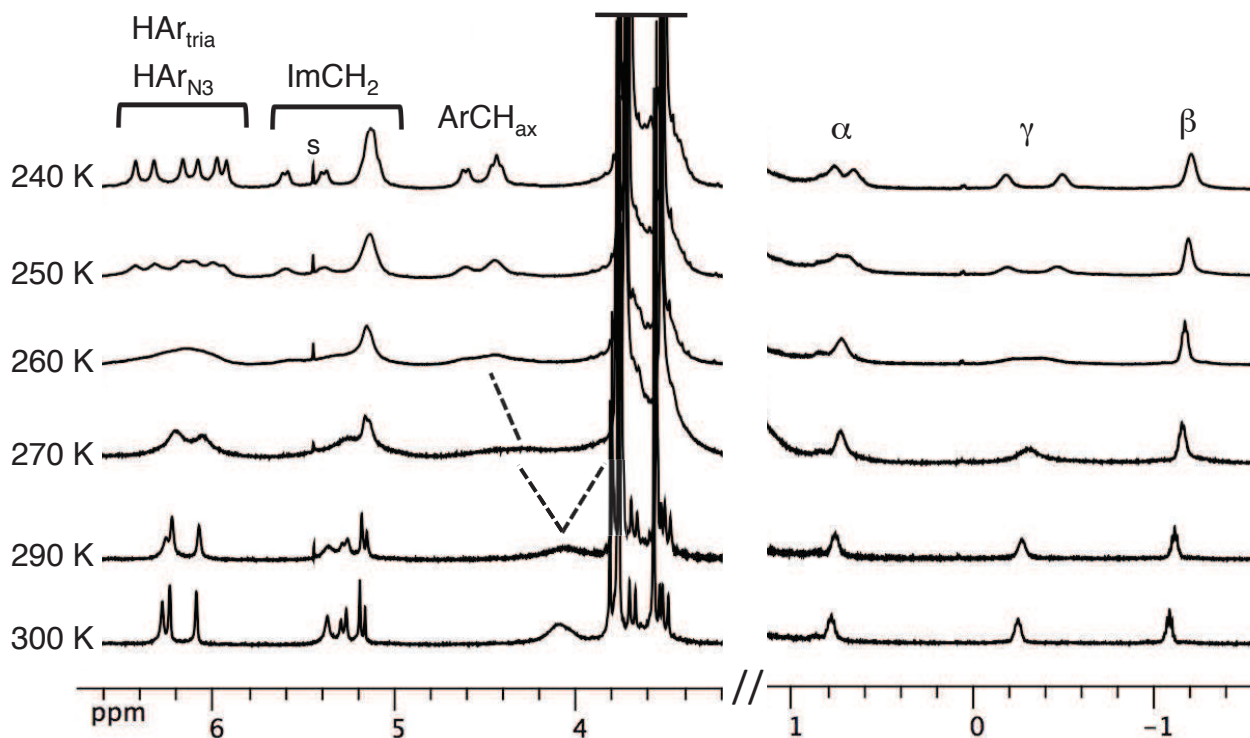


FIGURE 2.9 – Étude RMN 1H (CD_3CN , 500 MHz) du complexe $[Zn \cdot M_{C_4}NH_2](ClO_4)_2$ à différentes températures entre 300 K et 240 K. s = solvant résiduel.

De façon similaire, on constate que le massif large d'intégration 6H correspondant aux protons $ArCH_{ax}$ à 4.05 ppm à 300K se sépare en deux groupes à 240 K : un vers 3.7 ppm qui est dissimulé par les signaux des groupes OCH_3 et NCH_3 , et un entre 4.3 et 4.6 ppm où les trois protons résonnent en trois doublets 1H.

Chacun des méthylènes α et γ résonne en un seul signal intégrant pour 2H à 300 K mais se scinde en deux signaux à 240 K. Les protons de ces méthylènes sont donc diastéréotopiques et ressentent l'environnement chiral conféré par l'hélice. Le dédoublement du signal du méthylène β doit avoir lieu à plus basse température mais n'a pas été observé car l'expérience est limitée par la solidification de l'acétonitrile à 227 K.

La barrière d'inversion $\Delta_r G^\ddagger$ entre les deux hélices peut-être calculée pour deux signaux en échange, séparés d'une fréquence $\Delta\nu$ lorsque l'échange est infiniment lent, à leur température de coalescence T_c grâce à la formule suivante [43] :

$$\Delta_r G^\ddagger = 19.1 \times T_c \times \left(10.32 + \log \frac{T_c}{2.2 \times \Delta\nu} \right) \quad (2.17)$$

où $\Delta_r G^\ddagger$ est exprimé en $J \cdot mol^{-1}$, T_c en K et $\Delta\nu$ en Hz. Dans le cas du méthylène γ , on trouve $\Delta_r G^\ddagger = 50.7 \pm 0.4 \text{ kJ} \cdot mol^{-1}$ à la température de coalescence $T_c = 260 \pm 2 \text{ K}$ ($\Delta\nu = 156 \text{ Hz}$).

ii. Complexe $[Zn \cdot M_{C_5}NH_2](ClO_4)_2$. Nous avons souhaité quantifier et expliquer l'élargissement du spectre de $[Zn \cdot M_{C_5}NH_2](ClO_4)_2$ à 300K. Nous avons donc également mené des expériences

de RMN à température variable sur ce complexe dans CD_3CN entre 353 K et 250 K (Figure 2.10). Dans ce cas, il suffit de descendre à 250 K pour observer le spectre fin de symétrie C_1 .

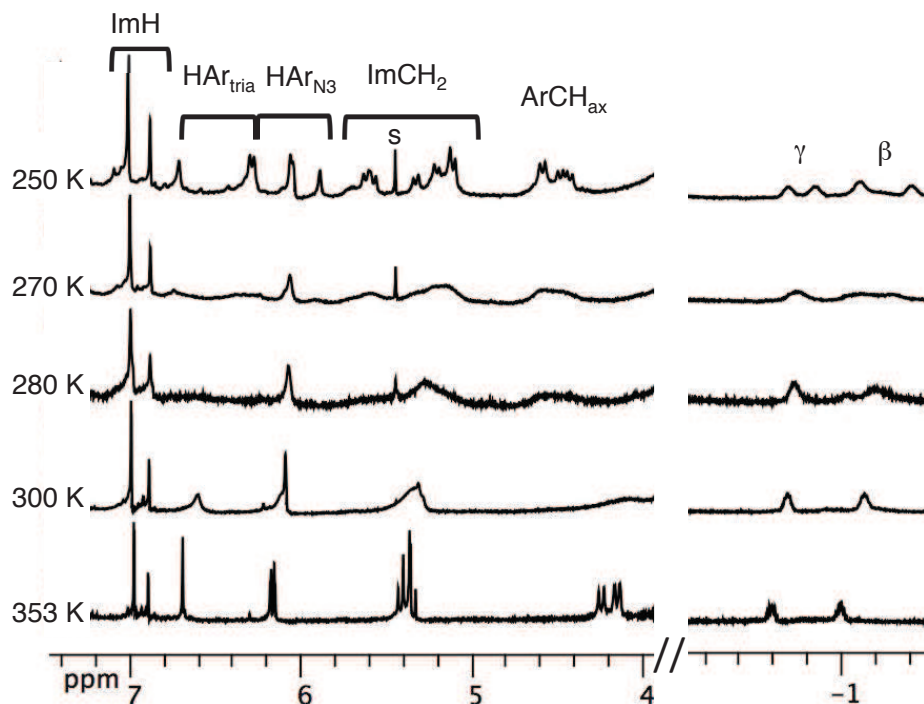


FIGURE 2.10 – Étude RMN ^1H (CD_3CN , 500 MHz) du complexe $[\text{Zn}\cdot\text{M}_{\text{C}_5\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ à différentes températures entre 353 K et 250 K. s = solvant résiduel.

La barrière d'activation peut être calculée pour les protons γ à leur température de coalescence $T_c = 265 \pm 2$ K ($\Delta\nu = 78.1$ Hz). On trouve alors $\Delta_r G^\ddagger = 54.9 \pm 0.4$ kJ.mol $^{-1}$. Comme ce qui était attendu, la barrière d'activation est plus grande dans le cas de l'espaceur $n = 5$. La chaîne est trop longue ; elle est alors empaquetée dans la cavité et restreint la mobilité de l'ensemble de la structure.

b. Mécanisme de l'inversion

i. Étude dans CDCl_3 . Nous nous sommes interrogés sur le mécanisme de l'inversion hélicoïdale. Pour cela, nous avons effectué des études complémentaires sur le complexe $[\text{Zn}\cdot\text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$. En premier lieu, nous avons effectué des études dans un solvant non-coordinant.

Le complexe $[\text{Zn}\cdot\text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ est peu soluble dans CDCl_3 mais des spectres RMN ^1H peuvent être pris à différentes températures (Figure 2.11). Le spectre à 300 K est large et s'affine en chauffant à 330 K. À cette température, la signature est caractéristique d'une espèce de symétrie C_s , similaire au spectre dans l'acétonitrile à 300 K : on voit trois signaux pour HAr_{N_3} et HAr_{tria} , ainsi que des signaux fins pour la chaîne alkyle auto-coordinée, qui est identifiée par expérience COSY. À 300 K, on voit donc une espèce moyennée : l'inversion hélicoïdale est rapide à l'échelle de temps de la RMN. Les signaux ImCH_2 restent larges, mais s'affineraient sans doute à plus haute température. Cela n'a pas été vérifié car l'expérience est limitée par l'ébullition du solvant à 335 K.

Dès 270 K, on peut voir apparaître l'espèce fine de symétrie C_1 déjà observée dans CD_3CN . La barrière d'inversion a été calculée grâce aux protons γ à leur température de coalescence (305 ± 2 K, $\Delta\nu = 191$ Hz). On trouve alors $\Delta_r G^\ddagger = 59.3 \pm 0.4$ kJ.mol $^{-1}$ à 305 K, ce qui correspond à une

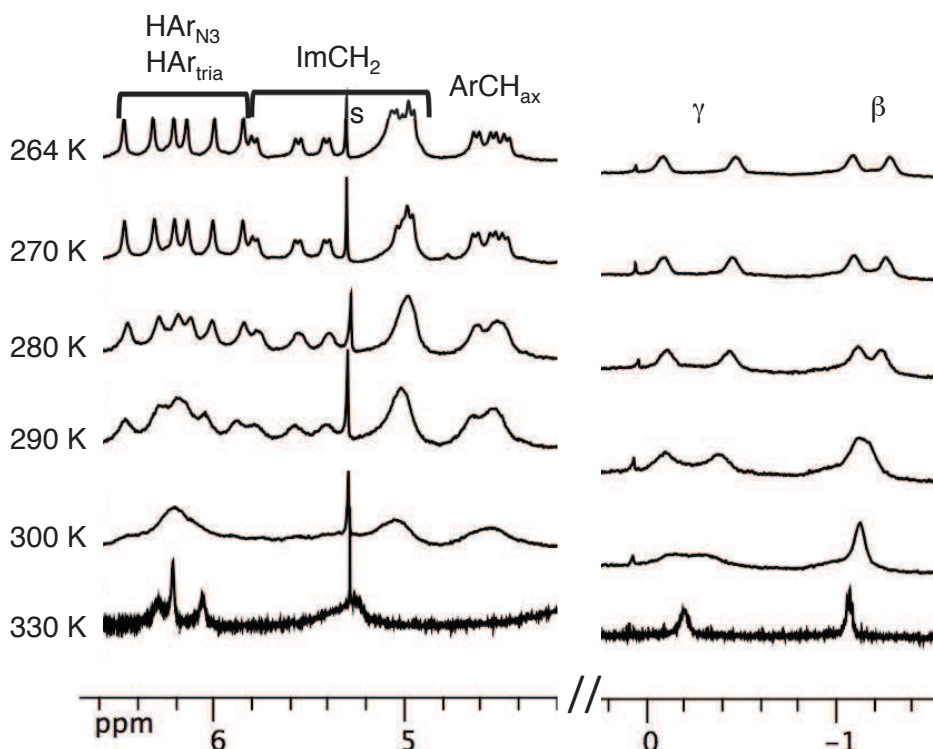


FIGURE 2.11 – Étude RMN 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) du complexe $[Zn \cdot M_{C_4NH_2}](ClO_4)_2$ à différentes températures entre 330 K et 264 K. s = solvant résiduel.

augmentation de $8.6 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ par rapport au solvant CD_3CN pour le même complexe.

L'acétonitrile joue donc un rôle dans le processus et facilite l'inversion hélicoïdale. Grâce à cette constatation, nous proposons d'exclure un mécanisme monomoléculaire où l'inversion a lieu sans l'intervention d'un ligand exogène (Schéma 2.14(a)). Nous proposons donc deux mécanismes pour l'inversion (Schéma 2.14(b,c)). Dans un premier mécanisme, un ligand exogène L' interagit en position *trans-exo* avec le métal, conduisant à un intermédiaire pentacoordiné qui subit l'inversion hélicoïdale puis libère le ligand exogène. Dans un deuxième mécanisme, le ligand exogène L' labiliserait la liaison avec le ligand L , qui se décoordonnerait. L'inversion hélicoïdale aurait alors lieu, L se recoordonnerait et L' se décoordonnerait.

Dans le chloroforme, L' ne peut être que l'eau résiduelle. En revanche, dans CD_3CN , à la fois l'eau et le solvant peuvent jouer ce rôle, ce qui expliquerait la plus grande vitesse d'inversion dans le solvant coordonnant acétonitrile. Ces deux mécanismes sont en accord avec une accélération de l'inversion dans l'acétonitrile. Afin de différencier ces deux mécanismes, nous avons effectué une expérience complémentaire.

ii. Influence de l'auto-coordination. Notre équipe a démontré que la valeur de la barrière d'inversion dépendait fortement de la nature des bras coordinants, mais aussi de la nature de l'invité exogène coordonné à l'ion Zn^{2+} . Nous suspectons également une forte influence de la nature des substituants du grand col sur la mobilité de la structure et donc sur $\Delta_r G^\ddagger$. Afin d'étudier l'influence de l'auto-coordination sur la dynamique de l'inversion hélicoïdale, nous avons synthétisé *in situ* le complexe d'inclusion $[Zn \cdot M_{C_4NHBoc} \cdot (n-BuNH_2)]^{2+}$ par ajout de *n*-butylamine à une

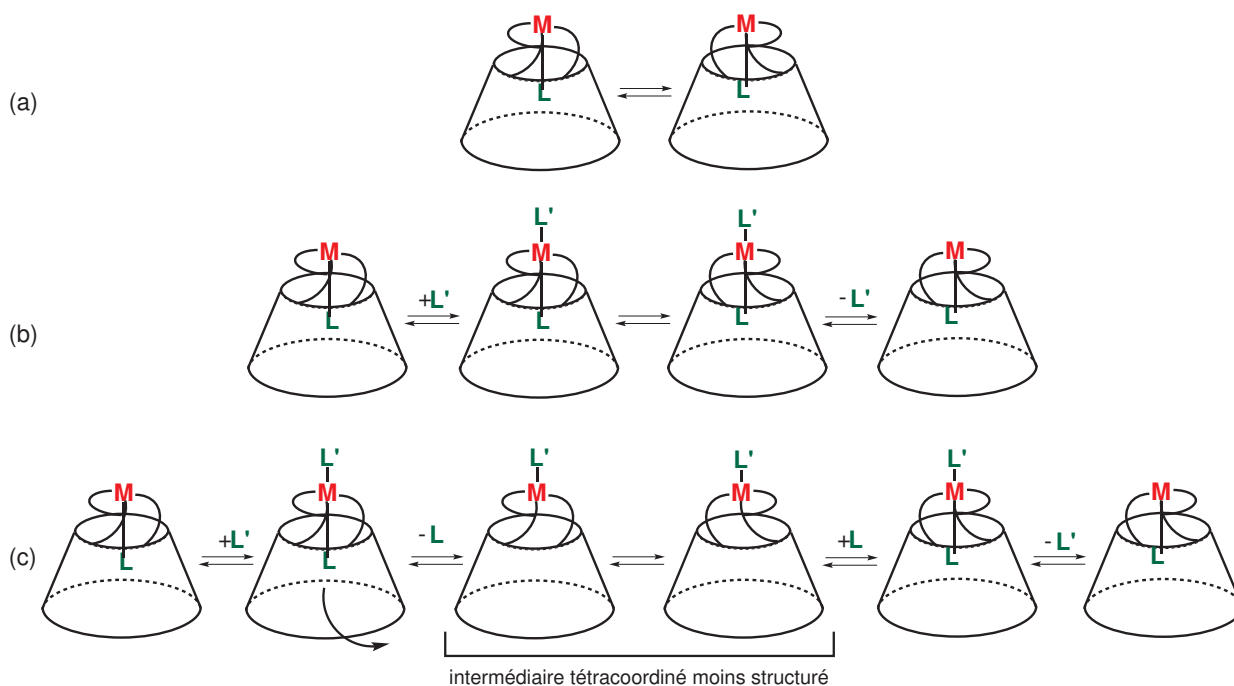
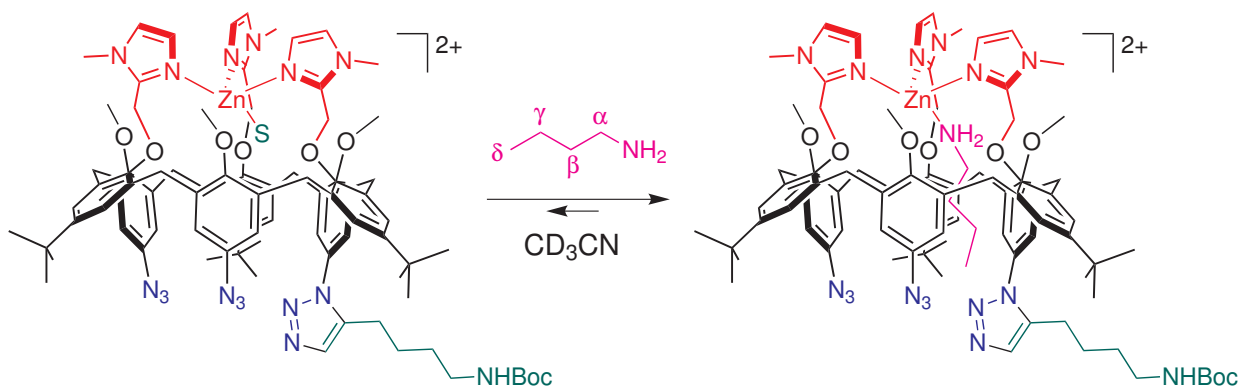


SCHÉMA 2.14 – Propositions de mécanisme pour l'inversion hélicoïdale.

solution de $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}](\text{ClO}_4)_2$ dans CD_3CN (Schéma 2.15). Ce dernier complexe a été obtenu par protection de la fonction amine par un groupement Boc ; sa synthèse est décrite au Chapitre 4 de ce manuscrit.

SCHÉMA 2.15 – Inclusion de $n\text{-BuNH}_2$ dans le complexe $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}(\text{S})]^{2+}$. S = CD_3CN .

Ainsi, le complexe formé présente des caractéristiques similaires au produit monofonctionnalisé $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$: les bras de coordination, la substitution du grand col, la fonction coordinante et la longueur de l'invité sont identiques. Leur comparaison permet donc d'examiner l'influence de l'auto-coordination sur la dynamique de l'inversion.

La Figure 2.12 présente les spectres RMN ^1H du complexe $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}]^{2+}$ dans CD_3CN avant et après ajout de n -butylamine à 300 K. Une expérience COSY permet d'interpréter le spectre. On constate que dans ce cas, les résonances β et γ de la butylamine encapsulée⁸ sont confondues à -1.1

8. Voir Schéma 2.15.

ppm. En refroidissant, les spectres s'élargissent jusqu'à obtenir un spectre fin à 240 K, caractéristique d'une espèce de symétrie C_1 , de façon très similaire à $[Zn \cdot M_{C_4}NH_2](ClO_4)_2$. La barrière d'inversion ne peut pas être calculée à partir des résonances de l'invité puisque, si on distingue le dédoublement des résonances du méthylène γ à 240 K, la superposition avec le signal du méthylène β ne permet pas la quantification souhaitée. En revanche, on distingue clairement la coalescence du signal HAr_{tria} (initialement à 6.8 ppm à 300 K) à 270 K, et la séparation en deux signaux à 240 K ($\Delta\nu = 165$ Hz). À partir de ces données, on peut calculer $\Delta_r G^\ddagger = 52.3 \pm 0.4$ kJ.mol⁻¹ à 270 K, ce qui est très proche de la valeur pour le complexe $[Zn \cdot M_{C_4}NH_2](ClO_4)_2$. L'inversion hélicoïdale est donc très peu modifiée lorsque la chaîne amine n'est pas liée de manière covalente à la structure calix[6]arène.

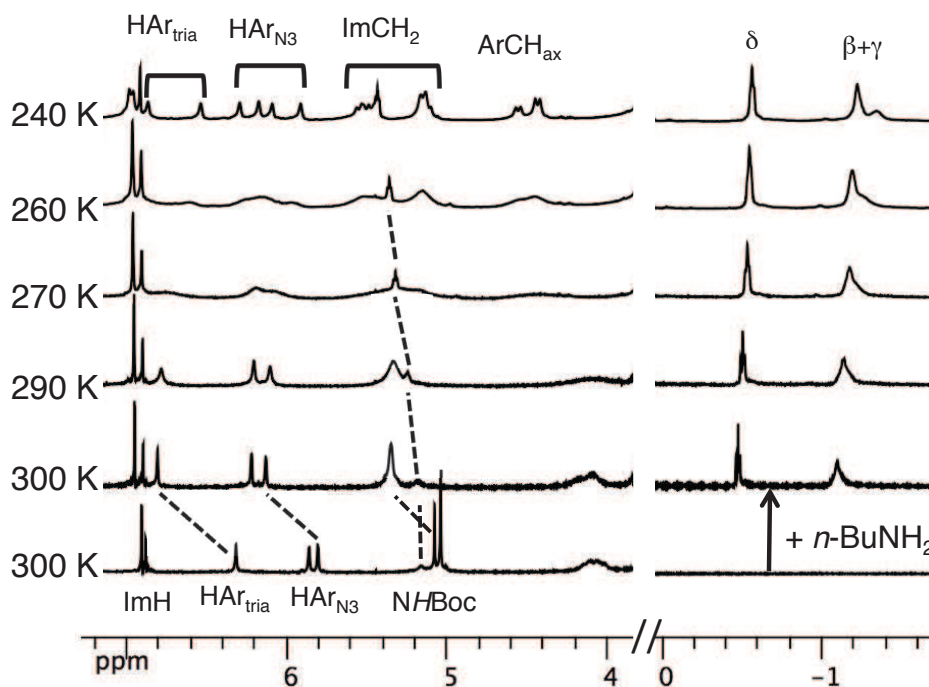


FIGURE 2.12 – Spectre RMN 1H (CD_3CN , 500 MHz) de $[Zn \cdot M_{C_4}NHBoc \cdot (S)](ClO_4)_2$ à 300 K, et de son complexe d'inclusion avec $n-BuNH_2$ à différentes températures entre 300 K et 240 K. Les groupes CH_2 et CH_3 sont notés α , β , γ et δ à partir du groupe NH_2 . $S = CD_3CN$.

Si le mécanisme de l'inversion met en jeu la décoordination du ligand dans la cavité, on s'attend à ce que la cinétique soit différente lorsque ce dernier est lié à la structure. Cette observation invalide le mécanisme (c) (Figure 2.14). Afin de valider le mécanisme (b), il faudrait déterminer la valeur de $\Delta_r G^\ddagger$ en présence de concentrations connues de différents ligands exogènes L' dans $CDCl_3$ et CD_3CN ($L' = H_2O, RNH_2$).

2.3.6 Conclusion générale sur la longueur de l'espaceur

Les expériences de compétition entre les trois aminoacétylènes lors de la monoclick sont pleinement corroborées par les études des conformations des calixarènes monofonctionnalisés, et par l'analyse de la dynamique d'inversion hélicoïdale. En effet, en raisonnant sur un état de transition tardif, on peut corréler la structure des produits avec les états de transition correspondants en in-

voquant le postulat de Hammond. Une chaîne trop courte (C_3NH_2) impose une déformation de la structure, ainsi que le pivotement défavorable de l'unité Ar_{tria} vers l'intérieur de la cavité, ce qui a un coût enthalpique. Une chaîne trop longue (C_5NH_2) fait pivoter cette unité aromatique vers l'extérieur, contraint le calixarène dans une conformation non naturelle et diminue la mobilité globale de la structure, ce qui a un coût entropique. L'espaceur de longueur $n = 4$ représente le juste compromis entre ces deux coûts, ce qui explique qu'il soit optimal. Par ailleurs, cet effet est accentué sur la cinétique globale par la sélectivité thermodynamique de l'étape de complexation en faveur de ce même espaceur.

2.4 Monoclick avec l'amine à espaceur benzylique ArCH_2NH_2

2.4.1 Synthèse du réactif

Nous avons voulu tester la réaction monoclick avec un espaceur de nature différente. Tout en gardant la longueur optimale $n = 4$, nous avons synthétisé une aminoacétylène dont l'espaceur est aromatique : la 3-éthynylbenzylamine, notée ArCH_2NH_2 . Ce réactif a été synthétisé en cinq étapes à partir de l'alcool 3-iodobenzyle (Schéma 2.16).

Un couplage de Sonogashira avec l'éthynyltriméthylsilane a permis de greffer la fonction alcyne sur le noyau aromatique avec un rendement de 85%. L'alcyne est ensuite déprotégé par du fluorure de potassium dans le méthanol, conduisant à l'alcool 3-éthynylbenzylique, noté ArCH_2OH . La fonction alcool est mésylée dans le DCM (98%), autorisant ainsi une $\text{S}_\text{N}2$ avec de l'azoture de sodium dans le DMF. L'azoture organique est obtenu avec un rendement de 83%. Enfin, une réduction par réaction de Staudinger conduit au réactif désiré avec un rendement de 77%.

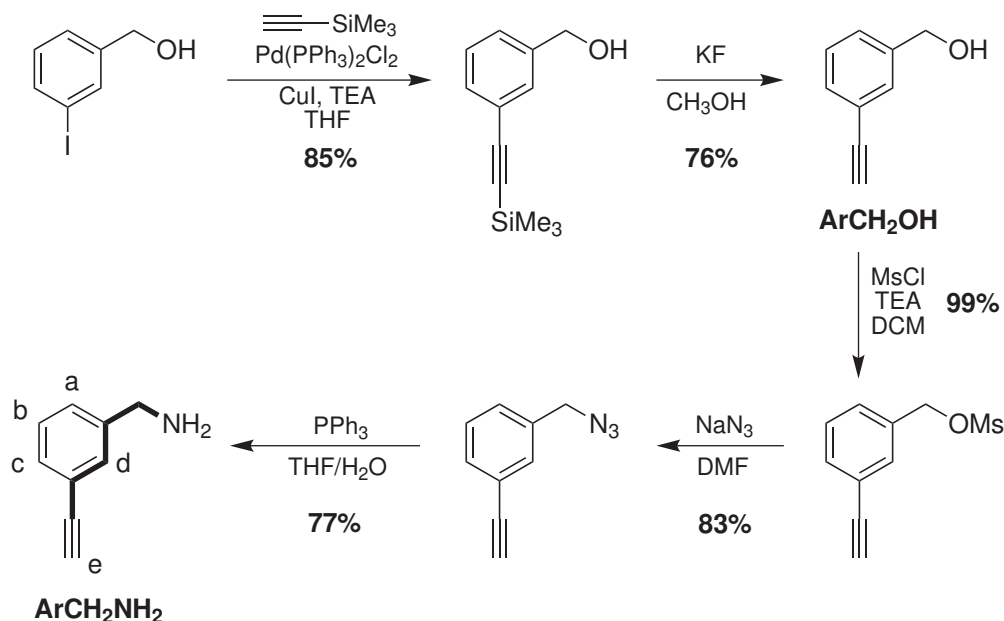


SCHÉMA 2.16 – Synthèse en cinq étapes de la 3-éthynylbenzylamine ArCH_2NH_2 à partir de l'alcool 3-iodobenzyle. L'espaceur à quatre chainons est représenté en trait gras et les protons sont notés a, b, c, d, e.

2.4.2 Synthèse et caractérisation de $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{ArCH}_2\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$

De façon similaire au travail effectué avec les aminoacétylènes aliphatiques, le complexe d'inclusion $[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{N}_3 \cdot (\text{ArCH}_2\text{NH}_2)](\text{ClO}_4)_2$, noté $\text{HG}_{\text{ArCH}_2}$, est synthétisé *in situ* par ajout de 1.5 équivalent d'amine à une solution du complexe précurseur dans CD_3CN (Schéma 2.17). Il est ensuite caractérisé par RMN ^1H (Figure 2.13).

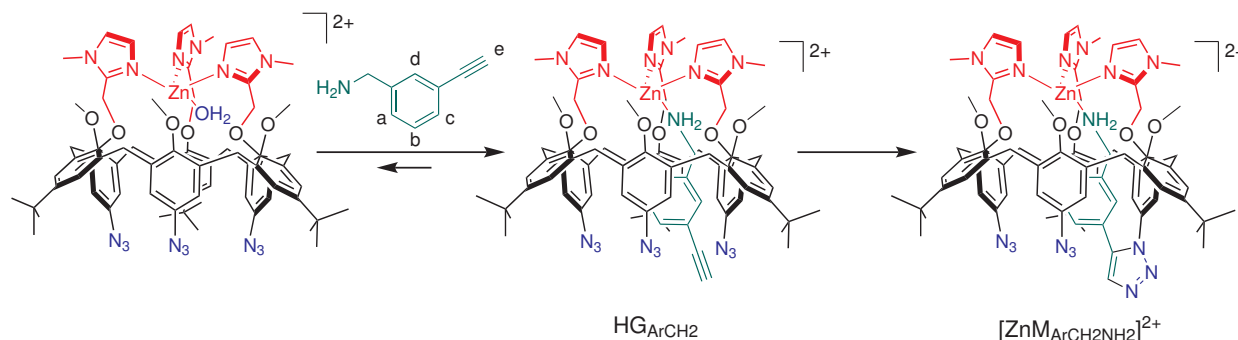


SCHÉMA 2.17 – Schéma de synthèse du complexe monofonctionnalisé $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{ArCH}_2\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ à partir du complexe précurseur et de la 3-éthynylbenzylamine. Les protons de l'invité sont notés a, b, c, d, e.

a. Complexe d'inclusion

Les résonances de $\text{HG}_{\text{ArCH}_2}$, ainsi que les valeurs de CIS associées sont reportées dans le Tableau 2.2. Conformément à ce qui a été observé avec les amines aliphatiques, le spectre est caractéristique d'une espèce de symétrie C_{3v} . Les signaux correspondant à l'invité encapsulé ont été identifiés par une expérience COSY. Les valeurs de CIS sont négatives pour les résonances de l'aminocétylène coordonné, indiquant qu'elles sont blindées par la cavité. Les protons H_a et H_d subissent le plus fort blindage (CIS = -2.84 et -2.50 respectivement). On les distingue très clairement sous forme de doublet à 4.54 ppm (H_a) et de singulet à 4.96 ppm (H_d). Cet effet de blindage est plus important que dans le cas d'un aminoacétylène aliphatique. Les protons H_b et H_c sont également blindés mais moins fortement, ce qui est cohérent avec leur position plus basse dans la cavité.

Les résonances des groupes méthoxy sont légèrement blindées (CIS = -0.11 ppm) et les protons aromatiques ArN_3 sont déblindés (CIS = 0.31 ppm), ce qui suggère que les unités anisoles pivotent vers l'extérieur de la cavité lors de la coordination de l'aminocétylène. Cet effet est très similaire au pivotement observé lors de la formation de HG_4 .

De façon générale, les modifications de déplacements chimiques dues à la complexation de cet invité sont très similaires à celles observées avec l'amine de référence C_4NH_2 , ce qui suggère que la taille et la rigidité de l'invité ArCH_2NH_2 n'ont pas d'impact majeur sur la conformation du complexe d'inclusion.

b. Réaction de monofonctionnalisation

La réaction de monofonctionnalisation est menée en chauffant au reflux une suspension du complexe précurseur $[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{N}_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$ dans le toluène avec 2.0 équivalents de l'amine benzylique ArCH_2NH_2 pendant deux heures, qui est le même temps de réaction que pour l'amine

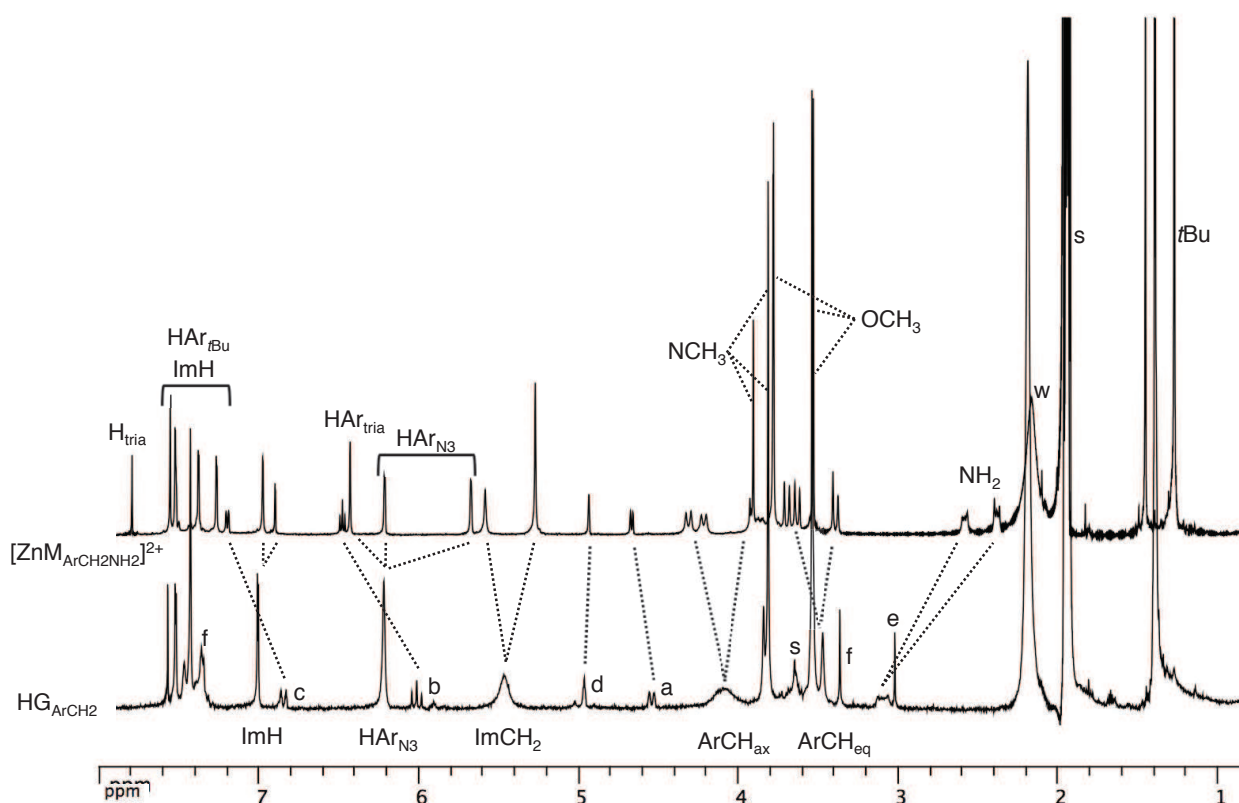


FIGURE 2.13 – RMN ^1H (CD_3CN , 300 K) du complexe d'inclusion $\text{HG}_{\text{ArCH}_2}$ (250 MHz) et du produit monofonctionnalisé $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{ArCH}_2\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ (500 MHz). s = solvant résiduel (MeCN ou THF provenant de la synthèse du complexe précurseur) ; w = eau ; f = aminoacétylène libre.

	a	b	c	d	tBu	OCH ₃	ImCH ₂	HAr _N	ImH
$[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{N}_3]^{2+}$				1.38	3.65	5.04	5.91	6.88	
ArCH_2NH_2	7.38	7.30	7.29	7.46					
$\text{HG}_{\text{ArCH}_2}$	4.54	6.01	6.85	4.96	1.39	3.54	5.47	6.22	7.00
$\text{CIS}_{\text{ArCH}_2}$	-2.84	-1.29	-0.44	-2.50	0.01	-0.11	0.43	0.31	0.12
$[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{ArCH}_2\text{NH}_2}]$	4.67	6.48	7.20	4.94	1.45 (9H) 1.27 (18H)	3.78 (3H) 3.53 (6H)	5.59 (2H) 5.27 (4H)	5.68 (N ₃) 6.21 (N ₃) 6.43 (tria)	6.90 (1H) 6.98 (2H)
$\Delta\delta_{\text{ArCH}_2}$	0.13	0.47	0.35	-0.02	0.06 (9H) -0.12 (18H)	0.24 (3H) -0.01 (6H)	0.12 (2H) -0.20 (4H)	-0.54 (N ₃) -0.01 (N ₃) 0.21 (tria)	-0.10 (1H) -0.02 (2H)

TABLEAU 2.2 – Déplacements chimiques (ppm, CD_3CN , 300 K) de $[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{N}_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})]^{2+}$, de la 3-éthynylbenzylamine ArCH_2NH_2 , de $\text{HG}_{\text{ArCH}_2}$ et de $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{ArCH}_2\text{NH}_2}]^{2+}$. $\text{CIS}_{\text{ArCH}_2}$: différence entre les déplacements chimiques d'un groupe de protons dans $\text{HG}_{\text{ArCH}_2}$ et, soit $[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{N}_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ (pour les signaux du calix[6]arène), soit l'invité non coordonné ArCH_2NH_2 . $\Delta\delta_{\text{ArCH}_2}$: différence entre les résonances d'un groupe de protons dans $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{ArCH}_2\text{NH}_2}]^{2+}$ et dans $\text{HG}_{\text{ArCH}_2}$.

aliphatique **C₄NH₂**. Après précipitation à l'éther diéthylique et plusieurs cycles de centrifugation et de lavages à l'éther, le complexe $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{ArCH}_2\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ est isolé avec un rendement de 95%.

Le complexe obtenu a été caractérisé par spectroscopie de masse : un pic est observé à $m/z = 1545.6$ correspondant au complexe $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{ArCH}_2\text{NH}_2} + \text{ClO}_4]^+$ (valeur calculée : 1545.6). Le ligand **M_{ArCH₂NH₂}** a été caractérisé par spectroscopie de masse haute résolution (HRMS) après démetalation d'un échantillon : un pic est observé à $m/z = 1383.7371$ correspondant à $[\text{M}_{\text{ArCH}_2\text{NH}_2} + \text{H}]^+$ (valeur calculée : 1383.7307). Les composés di- et tri-fonctionnalisés n'ont jamais été observés.

Le complexe a également été caractérisé par RMN ¹H dans CD₃CN (Figure 2.13). Le spectre est cohérent avec une espèce de symétrie *C_s* et les résonances de la structure calix[6]arène sont similaires à ce qui a été observé avec les aminoacétylènes aliphatiques. Une expérience HSQC permet de distinguer les signaux des groupes OCH₃ et NCH₃, de même que les signaux des protons HAr_{tria} et HAr_{N₃}. Les signaux du noyau aromatique encapsulé sont identifiés par une expérience COSY. On constate alors que les protons H_b et H_c subissent un fort déblindage après l'étape de cycloaddition ($\Delta\delta = 0.47$ et 0.35 , respectivement). Les protons ImCH₂ résonnent en deux singulets d'intégration 2H et 4H.

2.4.3 Analyse structurale

Le spectre RMN ¹H donne accès à de nombreuses informations sur la conformation du complexe en solution. Nous allons examiner les différentes déformations de la structure calix[6]arène après la monofonctionnalisation avec **ArCH₂NH₂** et les comparer au complexe monofonctionnalisé de référence $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$.

a. Déformation de la structure

Le groupe méthoxy de l'unité Ar_{tria} (OCH₃ (3H), Tableau 2.2) résonne à 3.78 ppm, ce qui est très similaire à la valeur dans le complexe $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$. Ceci indique que les deux groupes méthoxy ont des positions similaires par rapport à la cavité. Dans les deux cas, la valeur de $\Delta\delta$ est d'environ 0.2 ppm. Ceci indique que l'unité Ar_{tria} pivote dans les deux cas vers l'intérieur de la cavité, et d'un angle α_p similaire. Dans le cas de l'amine benzylique, on ne peut pas utiliser la valeur du déplacement chimique de HAr_{tria} pour analyser le pivotement de l'unité à cause de l'effet du noyau aromatique greffé, à la fois électroniquement à travers les liaisons chimiques et magnétiquement dans l'espace.

Les valeurs de déplacement chimique et de $\Delta\delta$ pour les deux autres groupes méthoxy (OCH₃ (6H)) sont très similaires dans ce complexe et dans $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$, ce qui indique que les unités sont dans des positions similaires.

En outre, la déformation globale du cône peut être mesurée par l'écart entre des résonances de groupes de même nature. Dans tous les cas, l'écart est plus grand que dans le cas du complexe $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$:

- *t*Bu : 0.18 ppm pour $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{ArCH}_2\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ et 0.07 pour $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$;
- OCH₃ : 0.25 ppm pour $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{ArCH}_2\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ et 0.19 pour $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$;
- ImCH₂ : 0.32 ppm pour $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{ArCH}_2\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ et 0.10 pour $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$;
- HAr_{N₃} : 0.55 ppm pour $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{ArCH}_2\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ et 0.14 pour $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$.

Ceci indique que la structure est plus déformée dans le cas de l'espaceur benzylique.

b. Rigidité de la structure

Les résonances des protons ArCH_{ax} de $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ sont larges à 300 K alors qu'elles sont fines pour $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{ArCH}_2\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$: on voit trois doublets bien définis à 3.92, 4.22 et 4.31 ppm. Ceci indique que la structure est moins flexible dans le cas de l'aminoacétylène benzylique. Il est donc intéressant de noter que la rigidité de l'espaceur est transmise à l'ensemble de la structure.

2.5 Monoclick avec un acétylène fonctionnalisé

2.5.1 Synthèse des réactifs

Après avoir optimisé la nature de l'espaceur, nous avons voulu étudier l'influence de la fonctionnalisation de l'alcyne. Ainsi, nous avons synthétisé les aminoacétylènes $\text{NO}_2\text{ArC}_4\text{NH}_2$ et $\text{CH}_3\text{OArC}_4\text{NH}_2$ (Schéma 2.18) où l'espaceur est une chaîne alkyle à quatre chaînons et l'alcyne fonctionnalisé par un noyau aromatique. Ce dernier est substitué en position *para* par un groupe nitro ou méthoxy, qui possèdent des propriétés électroniques différentes.

Le couplage de Sonogashira entre l'hex-5-yn-1-ol et les iodoaryls correspondants conduit aux alcools $\text{NO}_2\text{ArC}_4\text{OH}$ et $\text{CH}_3\text{OArC}_4\text{OH}$ avec des rendements de 87% et 82% respectivement (Schéma 2.18). La fonction alcool est mésylée dans le DCM puis substituée par l'ion azoture dans le DMF. Les composés obtenus sont réduits par la triphénylphosphine, donnant les aminoacétylènes désirés $\text{NO}_2\text{ArC}_4\text{NH}_2$ et $\text{CH}_3\text{OArC}_4\text{NH}_2$ avec des rendements respectifs de 61% et 60% sur les trois dernières étapes.

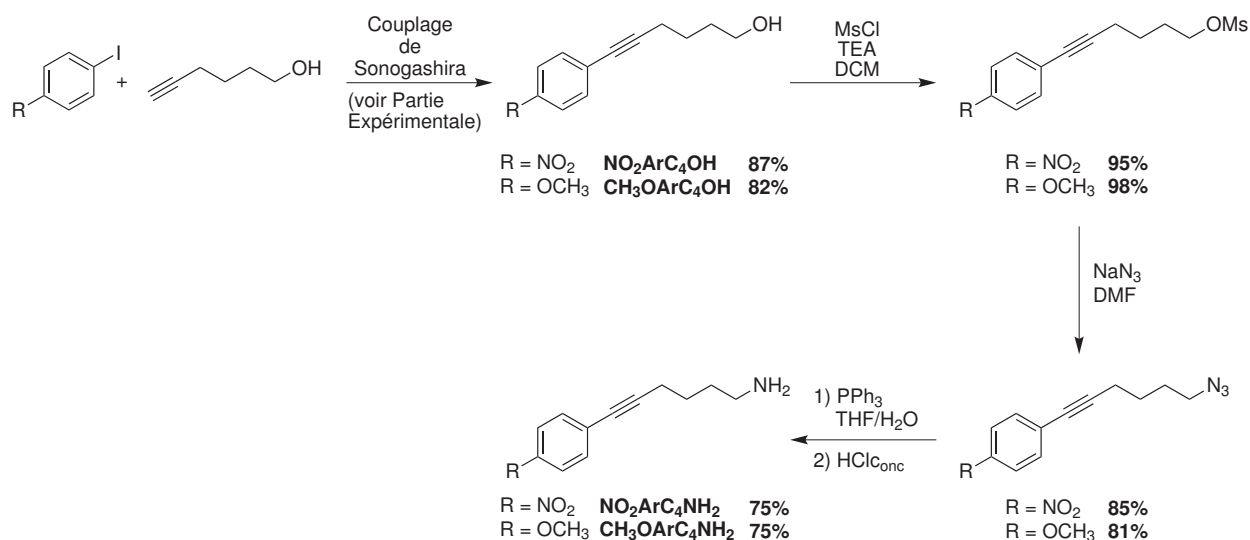


SCHÉMA 2.18 – Schéma de synthèse des aminoacétylènes fonctionnalisés par une unité aromatique : $\text{NO}_2\text{ArC}_4\text{NH}_2$ et $\text{CH}_3\text{OArC}_4\text{NH}_2$ à partir des iodoaryls correspondants et d'hex-5-yn-1-ol.

2.5.2 Synthèse et caractérisation des produits monofonctionnalisés

Les complexes monofonctionnalisés $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{NO}_2\text{ArC}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ et $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{CH}_3\text{OArC}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ ont été synthétisés par réaction « monoclick » avec $\text{NO}_2\text{ArC}_4\text{NH}_2$ et $\text{CH}_3\text{OArC}_4\text{NH}_2$ (Schéma 2.19). La réaction est menée au reflux du toluène pendant cinq heures. Les produits désirés sont

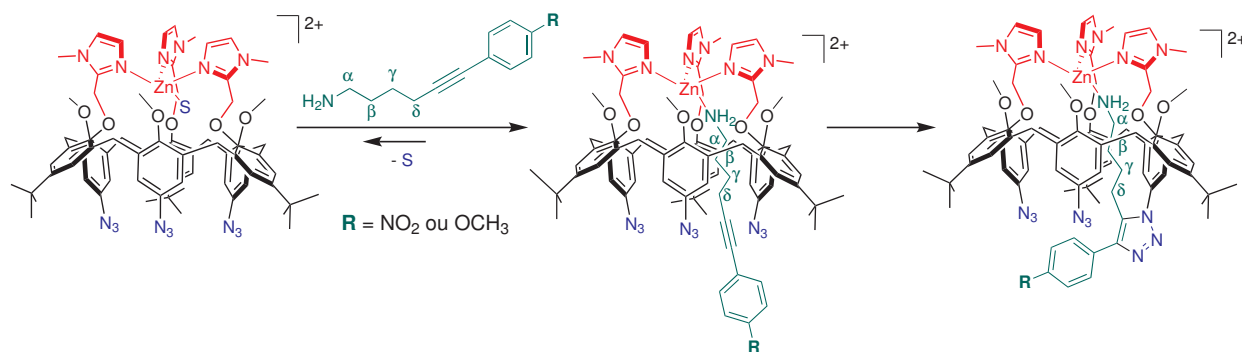


SCHÉMA 2.19 – Schéma de synthèse des calix[6]arènes monofonctionnalisés avec les aminoacétylènes $[\text{Zn} \cdot \text{MNO}_2\text{ArC}_4\text{NH}_2](\text{ClO}_4)_2$ et $[\text{Zn} \cdot \text{MCH}_3\text{OArC}_4\text{NH}_2](\text{ClO}_4)_2$ à partir du complexe précurseur $[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{N}_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$ et des aminoacétylènes $\text{NO}_2\text{ArC}_4\text{NH}_2$ et $\text{CH}_3\text{OArC}_4\text{NH}_2$. Les groupes méthylène de l'espaceur sont notés α , β , γ et δ à partir du groupe NH_2 .

obtenus avec des rendements de 91% et 92% respectivement après précipitation des complexes avec Et_2O et plusieurs lavages à Et_2O et à l'eau.

Les complexes et les ligands calix[6]arènes ont été caractérisés par spectrométrie de masse, ainsi que par RMN ^1H dans CD_3CN (Figure 2.14). Dans les deux cas, les spectres sont très similaires à celui du complexe $[\text{Zn} \cdot \text{MC}_4\text{NH}_2](\text{ClO}_4)_2$: les résonances de la structure calix[6]arène sont conformes à la nouvelle symétrie C_s et la chaîne alkyl nouvellement greffée, identifiée par une expérience COSY, est auto-coordinée dans l'acétonitrile. On peut aussi observer un système AB (deux doublets) correspondant aux quatre protons de l'unité aromatique greffée : à 7.7 et 8.1 ppm pour $[\text{Zn} \cdot \text{MNO}_2\text{ArC}_4\text{NH}_2](\text{ClO}_4)_2$, et à 6.9 et 7.3 ppm pour $[\text{Zn} \cdot \text{MCH}_3\text{OArC}_4\text{NH}_2](\text{ClO}_4)_2$.

2.5.3 Analyse structurale en solution

La comparaison des spectre RMN ^1H dans CD_3CN des complexes $[\text{Zn} \cdot \text{MNO}_2\text{ArC}_4\text{NH}_2](\text{ClO}_4)_2$ et $[\text{Zn} \cdot \text{MCH}_3\text{OArC}_4\text{NH}_2](\text{ClO}_4)_2$ avec $[\text{Zn} \cdot \text{MC}_4\text{NH}_2](\text{ClO}_4)_2$ (Figure 2.14) donne des informations sur la conformation des complexes en solution. Les déplacements chimiques des résonances caractéristiques des complexes (méthylènes de l'espaceur, HAr_{N_3} , HAr_{tria} , OCH_3) sont presque identiques dans les trois cas. Cela indique que les unités aromatiques du calixarène sont orientées de façon très similaire. La seule différence notable est l'écart entre les résonances de protons HAr_{N_3} : il est sensiblement plus grand lorsque l'alcyne est substitué ($\Delta\delta = 0.28$ ppm) que lorsque l'alcyne est vrai ($\Delta\delta = 0.18$ ppm), ce qui suggère que le noyau aromatique impose une torsion légèrement plus grande à la structure calixarène.

On peut conclure que la substitution de la fonction alcyne n'a pas d'impact majeur sur la conformation du complexe monofonctionnalisé, ce qui indique que c'est la nature de l'espaceur qui impose la conformation du calixarène.

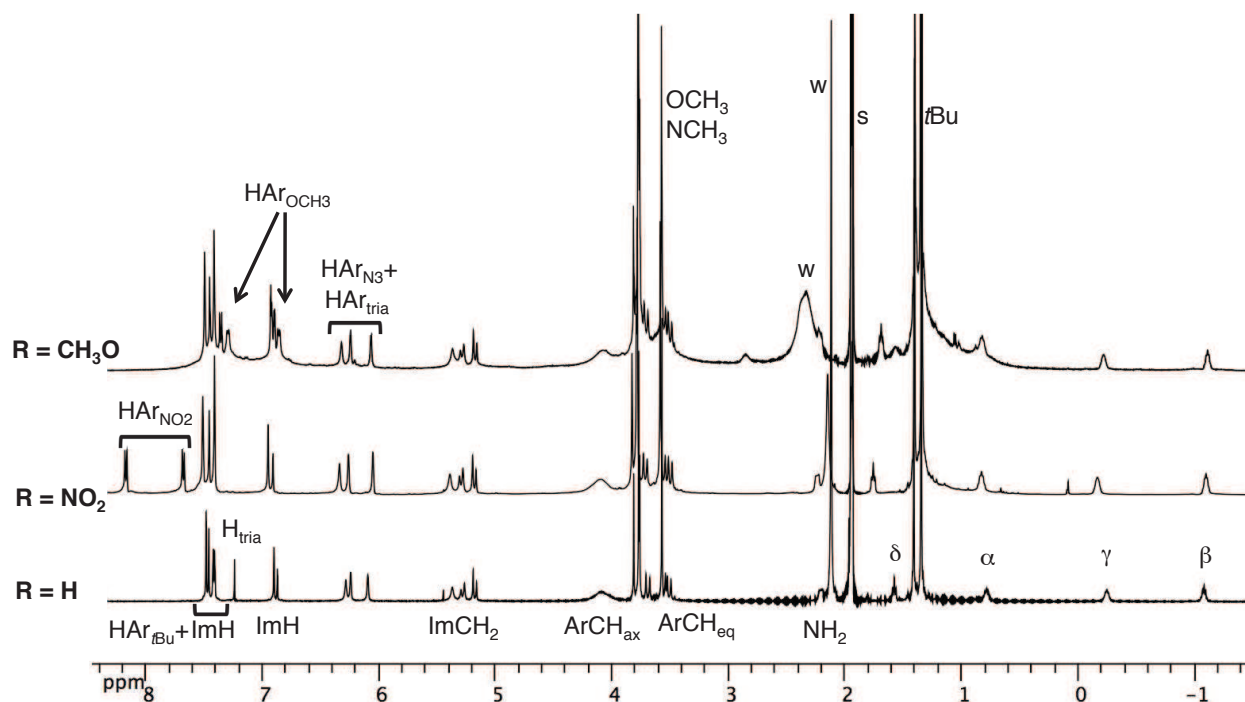


FIGURE 2.14 – RMN ^1H (CD_3CN , 500 MHz, 300 K) des complexes monofonctionnalisés $[\text{Zn} \cdot \text{M} \cdot \text{C}_4\text{NH}_2](\text{ClO}_4)_2$ (bas, $\text{R} = \text{H}$), $[\text{Zn} \cdot \text{M} \cdot \text{NO}_2\text{ArC}_4\text{NH}_2](\text{ClO}_4)_2$ (milieu, $\text{R} = \text{NO}_2$), et $[\text{Zn} \cdot \text{M} \cdot \text{CH}_3\text{OArC}_4\text{NH}_2](\text{ClO}_4)_2$ (haut, $\text{R} = \text{OCH}_3$).

2.5.4 Compétition avec C_4NH_2

Si les rendements sont similaires aux autres réactions monoclick, les plus longs temps de réaction nécessaires suggèrent que ces aminoacétylènes ont une réactivité inférieure à C_4NH_2 , ce qui nous a conduit à réaliser des expériences de compétition. Puisque les deux acétylènes substitués conduisent aux produits monofonctionnalisés avec des temps de réaction identiques, et les deux produits ayant des conformations très proches, nous avons choisi d'évaluer la différence de réactivité entre un des aminoacétylènes substitués ($\text{NO}_2\text{ArC}_4\text{NH}_2$) et le composé de référence C_4NH_2 .

De façon similaire à ce qui a été effectué entre les invités C_nNH_2 , nous avons tout d'abord mis en compétition les deux amines vis-à-vis de la complexation avec le complexe précurseur triazoture dans CD_3CN , afin d'évaluer par intégration des spectres RMN le rapport entre les constantes d'association K_4 et K_{NO_2} . Nous avons ainsi trouvé :

$$\frac{K_4}{K_{\text{NO}_2}} = 1.60 \pm 0.20$$

La présence d'un noyau aromatique sur la fonction alcyne a donc une influence défavorable sur la complexation de l'aminoacétylène, ce qui peut être expliqué par la gêne stérique avec les substituants du grand col du calixarène, qui est plus importante dans ce cas.

Ensuite, nous avons mis à réagir au reflux du toluène un mélange connu des deux aminoacétylènes avec le complexe de référence $[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{N}_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$. Le solide isolé après cinq heures de réaction a été analysé par RMN ^1H dans CD_3CN . Le rapport des intégrations des deux complexes monofonctionnalisés mène au rapport des constantes de vitesse des cycloadditions intramoléculaires :

$$\frac{k_4}{k_{\text{NO}_2}} = 2.60 \pm 0.20$$

La présence du noyau aromatique ralentit donc considérablement la réaction de cycloaddition intramoléculaire. Le rapport des facteurs de sélectivité, définis par le produit kK (page 65) peut ici aussi être évalué :

$$\frac{k_4 K_4}{k_{\text{NO}_2} K_{\text{NO}_2}} = 4.2$$

Le noyau aromatique a donc une influence défavorable sur les deux étapes de la réaction monoclick, ce qui se traduit par une vitesse de réaction plus faible que pour l'invité de référence C_4NH_2 . Le rapport calculé est presque identique à celui trouvé lors de la compétition entre C_4NH_2 et C_5NH_2 , ce qui explique également que le temps de la réaction monoclick avec $\text{NO}_2\text{ArC}_4\text{NH}_2$ soit similaire à celui C_5NH_2 .

2.5.5 Introduction d'autres fonctionnalités

Ainsi, la réaction monoclick fonctionne également lorsque l'acétylène est substitué, même si elle est ralentie. Avec un invité dont la fonction alcyne est substituée par un groupe CH_2OH (Figure 2.15(a)), la réaction monoclick a également lieu. L'intérêt de ce substrat est de greffer une nouvelle fonction hydroxyle, qui peut ensuite servir à la fonctionnalisation ultérieure du calixarène.⁹

Nous avons également testé cette réaction avec un invité dont la fonction alcyne est substituée par un groupement 9-anthracenyl (Figure 2.15(b)). Dans ce cas, l'inclusion de l'invité n'a pas lieu à cause du fort encombrement stérique apporté par le groupe anthracényl, empêchant toute réaction monoclick par un processus intramoléculaire. Ce dernier exemple donne une idée de la limite supérieure de la taille des substituants que l'on peut positionner sur la fonction alcyne.

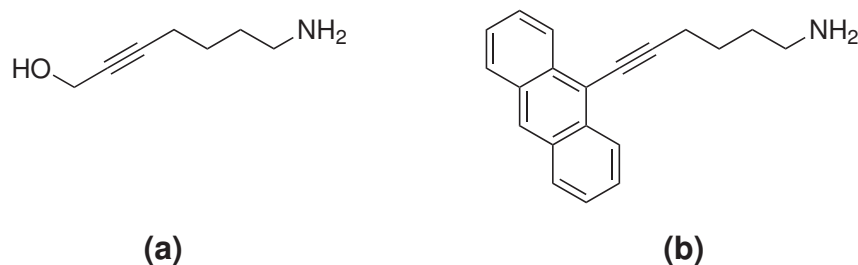


FIGURE 2.15 – Aminoacétylènes dont la fonction alcyne est substituée : (a) par un groupement hydroxyméthylène ; (b) par un groupe 9-anthracényl.

9. Ce sont les travaux du Dr. Jean-Noël Rebilly.

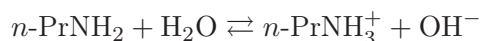
2.6 Tentatives de décooordination de la chaîne amine

Les complexes monofonctionnalisés décrits jusqu'ici ont été synthétisés avec la chaîne amine coordonnée à l'ion métallique. Nous avons essayé de trouver une façon de la décoordiner, afin de libérer la cavité.

2.6.1 En compétition avec un ligand exogène

Une première stratégie pour déplacer la chaîne amine auto-coordonnée consiste à la mettre en compétition avec un ligand exogène. Les résultats détaillés précédemment montrent que la chaîne n'est pas déplacée dans CDCl_3 , où le seul ligand compétiteur est l'eau résiduelle du milieu, ni dans CD_3CN , où les ligands compétiteurs sont l'eau résiduelle et le solvant coordonnant. Dans les deux cas, les ligands proposés ne sont pas suffisamment forts pour assurer le déplacement.

Nous avons donc utilisé la *n*-propylamine, car il a été établi que les amines primaires sont les meilleurs ligands pour les complexes entonnoirs [20]. Des faibles quantités de *n*-PrNH₂ sont ajoutés à une solution du complexe $[\text{Zn} \cdot \mathbf{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ dans CD_3CN , de concentration 2.5 mM, qui est ensuite analysée par RMN ¹H. De zéro à quatre équivalents, les spectres sont constitués de la superposition des signatures de $[\text{Zn} \cdot \mathbf{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ et de *n*-PrNH₂. Le complexe monofonctionnalisé est donc indifférent au ligand exogène ajouté : la chaîne amine n'est pas déplacée. Au-delà de cinq équivalents, des résonances très larges commencent à apparaître, particulièrement entre 6 et 8 ppm. Par ailleurs, l'intensité des signaux de $[\text{Zn} \cdot \mathbf{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ diminue et aucune nouvelle résonance n'apparaît entre 0 et -2 ppm. Ceci indique d'une part que la chaîne auto-coordonnée n'est pas déplacée par la *n*-propylamine et d'autre part que le complexe zincique est progressivement détruit, libérant le ligand $\mathbf{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}$ dont le spectre est très large (voir chapitre 4, page 143). Ceci est dû à la nature basique de *n*-PrNH₂ : l'amine réagit avec l'eau résiduelle du milieu et libère des ions hydroxyde :



Les ions OH⁻ réagissent avec l'ion Zn²⁺ et ce dernier précipite sous forme d'hydroxyde, ce qui explique la décooordination du calix[6]arène.

La chaîne amine auto-coordonnée ne peut donc pas être déplacée par un ligand exogène, même par un excellent ligand comme une amine primaire : la cavité du calixarène est donc définitivement bloquée (Schéma 2.20(a)). Cette propriété remarquable est à l'origine de l'excellente sélectivité de la réaction monoclick avec un aminoacétylène.

2.6.2 Par protonation de la fonction amine

Une autre stratégie pour déplacer la chaîne consiste à protoner la fonction amine, qui perd alors ses propriétés coordinantes et est chassée de la cavité (Schéma 2.20(b)).

À une solution du complexe $[\text{Zn} \cdot \mathbf{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ dans CD_3CN , nous avons ajouté des quantités croissantes d'acide picrique¹⁰ et analysé les mélanges par RMN (Figure 2.16). La présence du solvant coordonnant CD_3CN doit permettre de favoriser le déplacement de la chaîne.

10. L'acide picrique, ou 2,4,6-trinitrophénol, est un acide de $pK_a = 0.38$ dans l'eau.

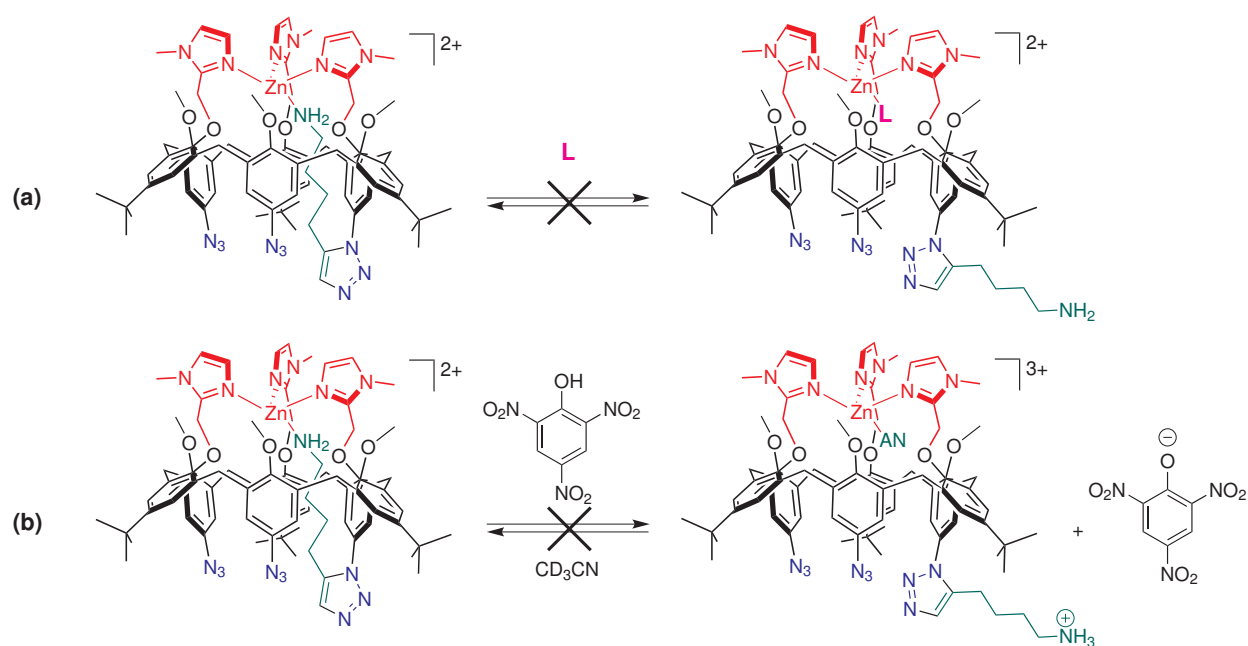


SCHÉMA 2.20 – La chaîne amine auto-coordinée de $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ n'est pas déplacée dans les conditions testées : (a) par ajout d'un ligand exogène (CD_3CN ou $n\text{-PrNH}_2$; (b) par ajout d'acide picrique.

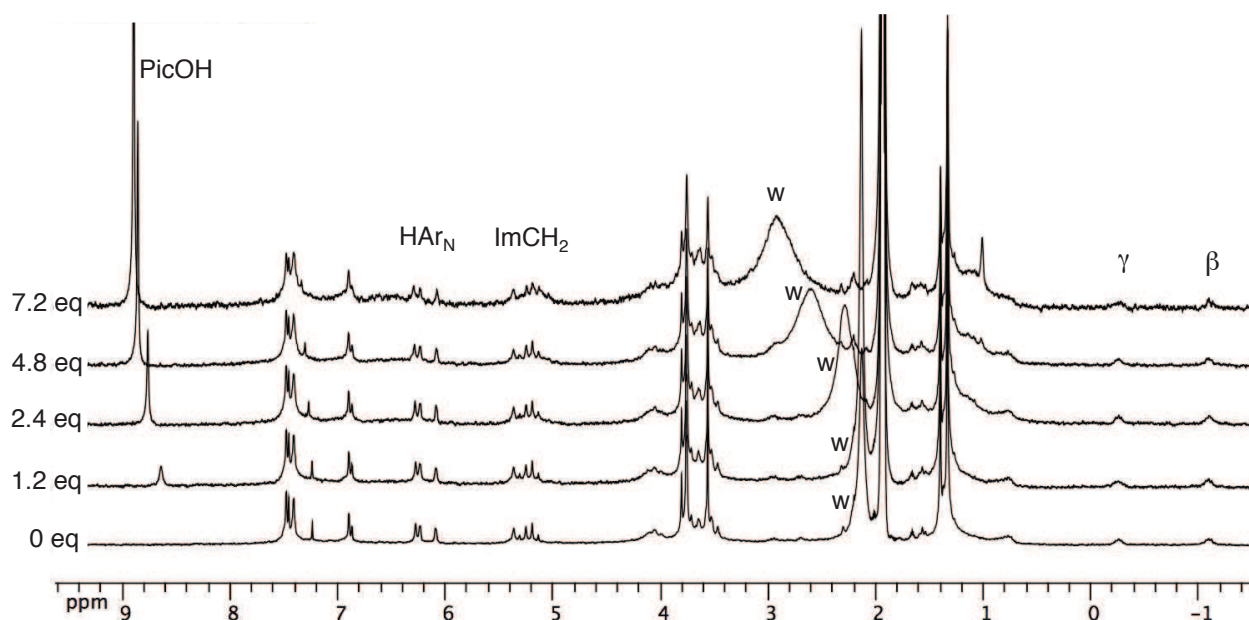


FIGURE 2.16 – Spectres RMN (250 MHz, 300 K) après ajouts progressifs (jusqu'à 12 équivalents) d'acide picrique (PicOH) à une solution de complexe $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ dans CD_3CN . w = eau résiduelle.

La quantité d'acide picrique ajoutée peut être mesurée par intégration du singulet d'intégration 2H à 8.7 ppm corespondant aux deux protons aromatiques de l'acide picrique. On constate que l'ajout de cet acide déblinde le signal de l'eau (noté w sur la figure), conformément à la libération des protons de l'acide. En revanche, l'ajout d'acide au delà de 2.4 équivalents s'accompagne de la diminution de l'intensité de la signature de $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ et de l'apparition des résonances larges du ligand calixarène $\text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}$. L'ajout d'acide conduit donc à la destruction du complexe, due à la protonation des groupes imidazole. On n'observe donc pas le complexe attendu, où la chaîne amine protonée est chassée de la cavité : la fonction amine perd donc totalement sa basicité dans le complexe $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ grâce à un effet cavitaire. On peut donc écrire l'ordre suivant pour les pK_a :

$$\text{pK}_a(\text{C}_4\text{NH}_2 \text{ auto-inclus}) < \text{pK}_a(\text{Im}_3\text{Zn}) < \text{pK}_a(\text{Im}) < \text{pK}_a(\text{C}_4\text{NH}_2 \text{ libre})$$

Afin de vérifier si la perte de basicité de la chaîne amine coordonnée au zinc en position endo est liée au phénomène d'auto-coordination, nous avons effectué une expérience de contrôle. Nous avons formé le complexe d'inclusion entre la *n*-butylamine et $[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{N}_3 \cdot (\text{S})](\text{ClO}_4)_2$ dans CD_3CN et ajouté progressivement de l'acide picrique (Schéma 2.21).

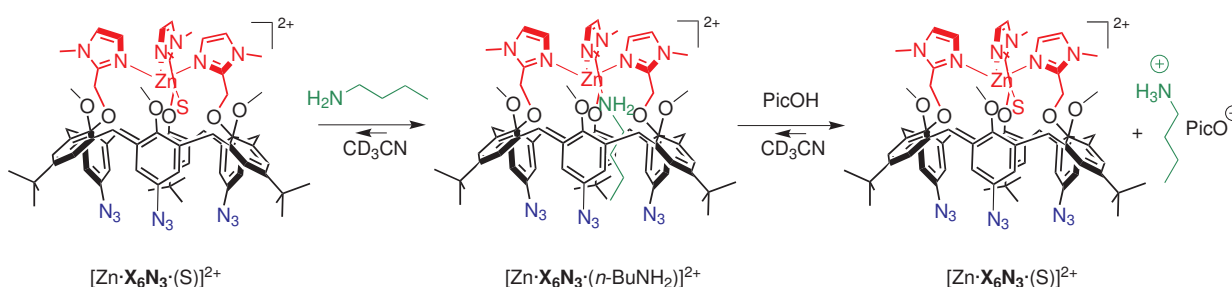


SCHÉMA 2.21 – Encapsulation *n*-butylamine au complexe $[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{N}_3 \cdot (\text{S})](\text{ClO}_4)_2$ et son expulsion par protonation avec de l'acide picrique (S = CD_3CN).

L'expérience est suivie par RMN ^1H dans CD_3CN . Tout d'abord, l'encapsulation quantitative de *n*-BuNH₂ (1.5 équivalents ajoutés) peut être observée par le déblindage des résonances du calixarène, notamment ImCH₂ et HArN₃, et l'apparition de signaux à champ fort correspondant à l'amine encapsulée (Figure 2.17(b)). L'excès de *n*-BuNH₂ en solution peut être repéré par les résonances du groupe méthylène α_F (2.73 ppm) et du groupe méthyle δ_F (0.90 ppm).

L'ajout de 0.5 équivalent d'acide picrique ne modifie pas le spectre du complexe mais déblinde le groupe méthylène α_F (2.90 ppm), suggérant la protonation de la fonction amine adjacente (Figure 2.17(c)). De façon prévisible, la fonction amine libre est donc plus basique que la fonction coordonnée au zinc.

L'ajout de 1.5 équivalent supplémentaire conduit à la diminution des résonances du complexe d'inclusion avec *n*-BuNH₂ et l'apparition de la signature du complexe précurseur, où une molécule d'acétonitrile est incluse (Figure 2.17(d)), dans un rapport 27:73. De plus, l'intégration des résonances de l'invité libre augmente, ce qui est cohérent avec le relargage de l'amine en solution. Le déplacement chimique de α_F indique que l'amine libre est totalement protonée en solution.

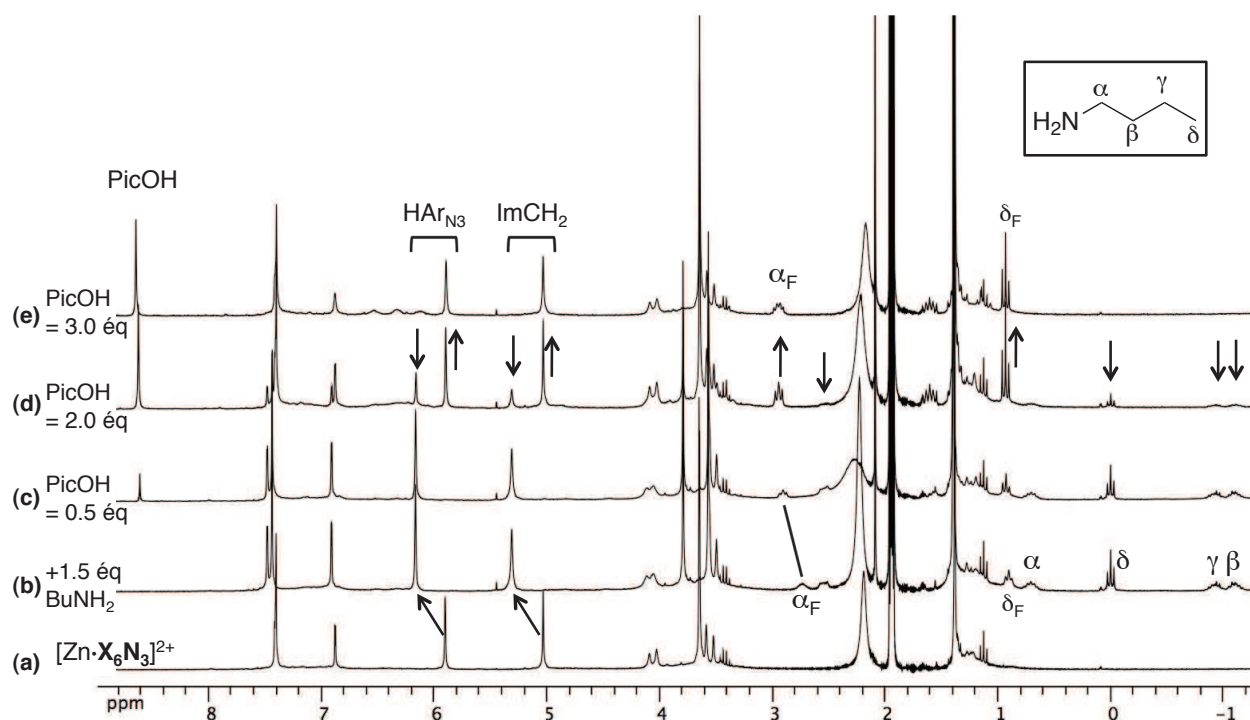


FIGURE 2.17 – RMN (CD_3CN , 250 Mz, 300 K) : (a) Complexe $[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{N}_3 \cdot (\text{S})](\text{ClO}_4)_2$ seul ; (b) ajout de 1.5 équivalent de *n*-butylamine ; (c) ajout de 0.5 équivalent d'acide picrique ; (d) ajout total de 2.0 équivalents d'acide picrique ; (e) ajout total de 3.0 équivalents d'acide picrique. Les résonances des méthylènes α et δ de *n*- BuNH_2 libre sont notées α_F et δ_F .

Enfin, l'ajout de 1.0 équivalent supplémentaire conduit à la disparition complète du complexe d'inclusion avec l'amine, qui a été totalement protonée et éjectée de la cavité, au profit du complexe d'inclusion avec MeCN. Par ailleurs l'apparition de résonances larges, notamment entre 6 et 7 ppm, atteste du début de la destruction du complexe zincique par protonation des bras imidazole.

On peut donc en déduire un ordre pour les valeurs des pK_a d'une amine exogène incluse, d'une amine auto-incluse (liée de façon covalente au calixarène) et des noyaux imidazole coordonnées au zinc :

$$\text{pK}_a(\text{C}_4\text{NH}_2 \text{ auto-inclus}) < \text{pK}_a(\text{Im}_3\text{Zn}) < \text{pK}_a(\text{C}_4\text{NH}_2 \text{ exogène inclus}) < \text{pK}_a(\text{C}_4\text{NH}_2 \text{ libre})$$

Dans le cas de $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$, la perte de basicité de la fonction amine est donc un effet lié à l'auto-coordination.

En conclusion, il n'a pas été possible d'observer la sortie de la chaîne amine sans destruction du complexe. Le complexe zincique a donc perdu toute propriété complexante vis-à-vis d'un ligand exogène et la fonction amine a perdu tout caractère basique après la monofonctionnalisation. Il faudra donc trouver une autre méthode pour inhiber l'auto-coordination. Cela sera discuté au chapitre 4.

2.7 Monoclick avec des hydroxyacétylènes

2.7.1 Hydroxyacétylènes *vs.* aminoacétylènes

Le lien de coordination entre une amine et l'ion Zn^{2+} étant très fort, la réaction monoclick avec les aminoacétylènes a pu être étudiée facilement car les complexes d'inclusion, ainsi que les produits monofonctionnalisés sont aisément caractérisables. Par ailleurs, la chaîne amine se trouve toujours coordonnée à l'intérieur de la cavité, en position dite « endo », quelles que soient les conditions, ce qui exclut la possibilité d'un mélange avec la conformation « exo » et simplifie l'étude.

Nous avons donc utilisé les résultats obtenus avec les amines afin d'optimiser la synthèse des complexes monofonctionnalisés avec des alcools. Le lien de coordination entre la fonction hydroxyl et l'ion Zn^{2+} est considérablement moins fort, ce qui nous a permis d'ajouter à notre étude la caractérisation de l'équilibre de déplacement de la chaîne auto-coordonnée « endo » - « exo ».

2.7.2 Monoclick avec l'hex-5-yn-1-ol C_4OH

a. Synthèse et caractérisation

i. Synthèse S'il est possible d'observer l'inclusion d'un alcool dans un complexe entonnoir dans les solvants non-coordinants secs, nous n'avons pas caractérisé les complexes d'inclusion avec les hydroxyacétylènes. Nous ne décrivons donc ici que la synthèse des calix[6]arènes monofonctionnalisés.

L'hex-5-yn-1-ol (C_4OH) est le strict équivalent de l'hex-5-yn-1-amine (C_4NH_2), le seul paramètre modifié est la fonction coordinante.

Contrairement aux amines, les alcools sont en compétition forte avec l'eau vis-à-vis de la coordination au centre métallique. Il est donc crucial de travailler en milieu sec, avec une plus grande quantité d'hydroxyacétylène.¹¹ Comme pour les amines, la réaction monoclick a été conduite dans le toluène sec. Après optimisation des conditions réactionnelles, la réaction a lieu pendant 4 heures de chauffage à reflux avec 10 équivalents de C_4OH commercial (pour rappel, 2 heures de reflux avec 2 équivalents de substrat suffisent avec C_4NH_2) (Schéma 2.22).

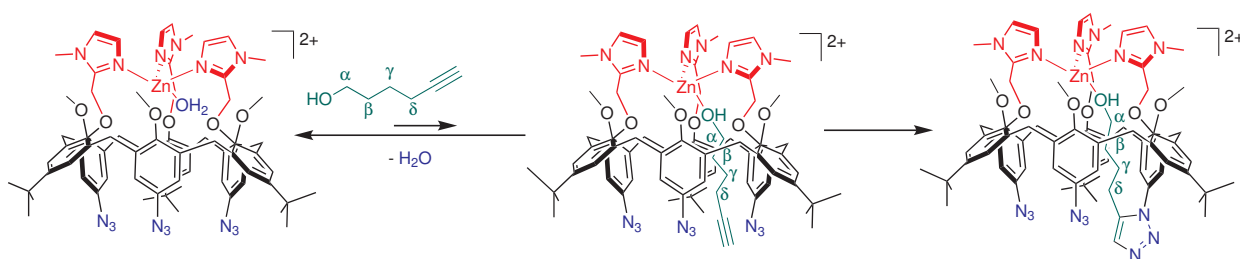


SCHÉMA 2.22 – Schéma de synthèse du produit monofonctionnalisé $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{ClO}_4)_2$. Par comparaison au cas des amines, l'étape de complexation de l'hydroxyacétylène C_4OH est moins favorable.

Le brut réactionnel, analysé par spectrométrie de masse, contient majoritairement le complexe monofonctionnalisé $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{ClO}_4)_2$ et généralement du complexe précurseur $[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{N}_3]^{2+}$ qui

11. Les amines sont basiques et la quantité introduite doit être limitée à quelques équivalents, sous peine de précipitation d'hydroxydes de zinc. En revanche, les alcools ne posent pas ce problème et peuvent même être solvants des complexes entonnoirs.

n'a pas réagi, ainsi que le complexe bis-fonctionnalisé avec deux molécules de C_4OH , à hauteur de 10% au maximum. La réaction est donc sélective en faveur du produit monofonctionnalisé, mais la sélectivité est moindre qu'avec C_4NH_2 . Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne d'alumine basique. L'ion métallique est décoordiné pendant cette étape de purification, et le ligand $\text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}$ pur est isolé. Le complexe est reformé par ajout d'un équivalent de $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_6$ à une solution du ligand dans un mélange DCM/ CH_3CN . Après précipitation à l'éther diéthylique, le complexe pur $[\text{Zn}\cdot\text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{ClO}_4)_2$ est isolé avec un rendement compris entre 70 et 95% sur les deux étapes.

ii. Caractérisations Le ligand pur a été caractérisé par spectrométrie de masse haute résolution HRMS ($m/z = 1350.7362$ pour $[\text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}+\text{H}]^+$; valeur calculée 1350.7304). À cause de la grande flexibilité de la molécule, son spectre RMN ^1H est large à température ambiante dans les solvants usuels (CDCl_3 , CD_3CN , DMSO) mais les résonances s'affinent dans le DMSO à 360 K (Figure 2.18(a)). Les multiples résonances indiquent que le spectre correspond à une espèce de symétrie C_s : on observe deux signaux pour les *t*Bu et les groupes ImCH_2 . Par ailleurs, le singulet 1H à 7.64 ppm atteste de la formation d'un seul cycle triazole. La chaîne alcool greffée a été identifiée par une expérience COSY. Les méthylènes de la chaîne alcool sont notés α , β , γ et δ à partir de la fonction OH. L'intégration correspond à une stoechiométrie 1:1 entre le calixarène et l'hydroxyacétylène C_4OH . Ces données permettent de caractériser le ligand monofonctionnalisé $\text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}$ sans ambiguïté.

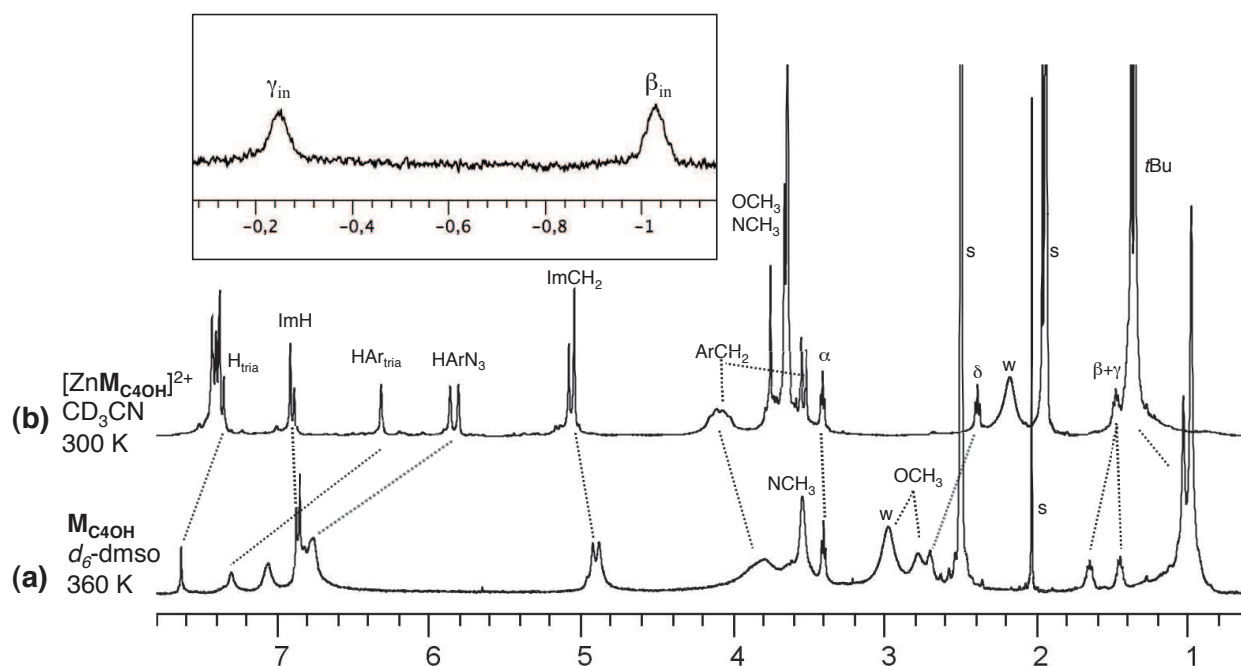


FIGURE 2.18 – Signatures RMN ^1H (500 MHz) : (a) du ligand monofonctionnalisé $\text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}$, $\text{DMSO}-d_6$, 360 K ; (b) du complexe $[\text{Zn}\cdot\text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{ClO}_4)_2$, CD_3CN , 300 K. Le cadre représente un zoom sur les résonances à champ fort de la signature du complexe $[\text{Zn}\cdot\text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{ClO}_4)_2$, correspondant à l'espèce minoritaire où la chaîne alcool est encapsulée. Les méthylènes de la chaîne alcool sont notés α , β , γ et δ à partir de la fonction OH. w = eau résiduelle, s = solvant résiduel

Le complexe zincique obtenu après l'étape de recomplexation a été caractérisé par spectrométrie de masse ($m/z = 1512.6$ pour $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}} + \text{ClO}_4]^+$; valeur calculée 1512.6). Son spectre RMN dans CD_3CN à 300 K présente des résonances fines, correspondant à un produit majoritaire monofonctionnalisé (Figure 2.18(b)). Contrairement au cas du complexe $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$, les méthylènes α , β et γ de la chaîne alcool ne sont pas blindés : leurs signaux sont approximativement aux mêmes déplacements chimiques que dans le ligand $\text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}$. Cela indique que la chaîne alcool se trouve hors de la cavité (conformation « exo ») : la fonction hydroxyl n'est pas coordonnée à l'ion métallique et a donc été remplacée par une molécule d'acétonitrile. Le méthylène δ se trouve légèrement blindé lors de la complexation, à cause du changement conformationnel qui l'accompagne : les unités anisole sont ramenées vers l'intérieur de la cavité. Ce blindage est donc similaire au blindage subi par les protons HAr_{tria} et HAr_{N_3} .

Une espèce minoritaire peut également être observée sur le spectre par un ensemble de résonances de faible intensité, particulièrement entre 5 et 8 ppm et entre -1 et 0 ppm. Le zoom sur la zone des champs forts est présenté Figure 2.18. On distingue alors clairement deux résonances à -1.0 et -0.25 ppm correspondant aux méthylènes β et γ de la chaîne alcool auto-coordonnée (« endo »). À 300 K, le rapport entre les deux espèces a pu être évalué par intégration à 93:7 en faveur de l'espèce « exo ». L'effet de l'auto-coordination permet dans ce cas d'observer la coordination de l'alcool dans CD_3CN , ce qui n'est pas possible avec un alcool exogène.

iii. Tentatives de synthèse du composé bis-fonctionnalisé. Contrairement à la réaction avec les aminoacétylènes, la monoclick avec C_4OH conduit à la formation minoritaire du calix[6]arène fonctionnalisé avec deux chaînes alcool, noté $\text{Bis}_{(\text{C}_4\text{OH})_2}$. Le composé est isolé après chromatographie sur colonne d'alumine basique. Le produit est analysé par spectrométrie de masse : $m/z = 1448.6$ (calc. 1448.8 pour $[\text{Bis}_{(\text{C}_4\text{OH})_2} + \text{H}]^+$).

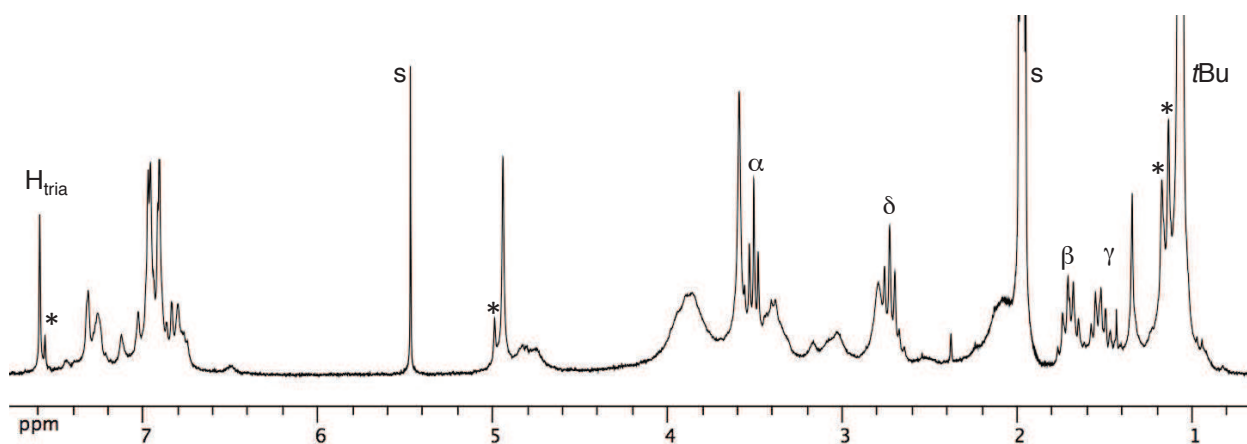


FIGURE 2.19 – RMN ^1H (CD_3CN , 500 MHz, 350 K) du ligand $\text{Bis}_{(\text{C}_4\text{OH})_2}$. * : résonances non identifiées.

Son spectre RMN est large à 300 K mais il s'affine à 350 K (Figure 2.19), où il est similaire à celui du ligand $\text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}$. On distingue une espèce majoritaire dont les intégrations doubles (par rapport à $\text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}$) des résonances de la chaîne alcool et du proton H_{tria} attestent de la fonctionnalisation par deux chaînes alcool. Cependant, les résonances sont plus nombreuses, notamment dans la zone

aromatique. De plus, les signaux des groupes $t\text{Bu}$, ImCH_2 et H_{tria} sont accompagnées de résonances de plus faible intensité (notées *) qui suggèrent la présence d'une espèce minoritaire, qui pourrait être l'isomère triazole-1,4 issu de la cycloaddition intermoléculaire (*i.e.* cycloaddition qui n'est pas précédée de la coordination de l'alcool à l'ion métallique).

Nous avons essayé de forcer les conditions réactionnelles afin de favoriser la synthèse du composé bis-fonctionnalisé. Dans un premier temps, nous avons prolongé le temps de la réaction monoclick (10 équivalents d'hydroxyacétylène, toluène au reflux). Au bout de 48 heures de réaction, la proportion de complexe bis-fonctionnalisé $[\text{Zn} \cdot \text{Bis}_{(\text{C}_4\text{OH})_2}]^{2+}$ atteint seulement 20% alors que des produits de dégradation non identifiés sont apparus sur le spectre de masse. Nous avons ensuite essayé d'augmenter la quantité d'hydroxyacétylène introduite. Nous avons mené des réactions monoclick avec 20, 50 et 100 équivalents de C_4OH (Tableau 2.3). Dans les trois cas, la quantité de complexe bis-fonctionnalisé n'a pas dépassé 10%. De plus, augmenter la quantité d'alcool jusqu'à 100 équivalents conduit à une conversion de 50% seulement. Il est probable que de l'eau ait été introduite avec l'alcool, ce qui diminue la conversion.

C_4OH	$[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{N}_3]^{2+}$	$[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}]^{2+}$	$[\text{Zn} \cdot \text{Bis}_{(\text{C}_4\text{OH})_2}]^{2+}$
20 équivalents	0	100	0
50 équivalents	5	90	5
100 équivalents	50	40	10

TABLEAU 2.3 – Proportions des complexes $[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{N}_3]^{2+}$, $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}]^{2+}$ et $[\text{Zn} \cdot \text{Bis}_{(\text{C}_4\text{OH})_2}]^{2+}$ après 4h de réaction monoclick au reflux du toluène en présence de différentes quantités de C_4OH . Détermination par ESI après démétallation d'un échantillon en présence de TFA.

Ainsi, nous n'avons pas réussi à mettre au point des conditions réactionnelles permettant la synthèse sélective du dérivé bis-fonctionnalisé $\text{Bis}_{(\text{C}_4\text{OH})_2}$.

b. Propriétés réceptrices du complexe $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{ClO}_4)_2$

i. Vis-à-vis de l'acétonitrile Dans l'acétonitrile, le complexe monofonctionnalisé existe en équilibre sous les formes « endo » et « exo ». On note K la constante de cet équilibre dans le sens de décooordination de la chaîne (Schéma 2.23).

$$K = \frac{[\text{exo}]}{[\text{endo}]}$$

Il a été possible d'évaluer la valeur de K à 300 K par intégration des résonances des deux espèces : $K = 13.7$. Cette constante a pu être évaluée à différentes températures entre 285 K et 340 K. Les données sont regroupées dans le Tableau 2.4.

La constante d'équilibre est liée à la température et aux paramètres thermodynamiques de la réaction par la relation suivante :

$$\ln K = -\frac{\Delta_r H^\circ}{R} \times \frac{1}{T} + \frac{\Delta_r S^\circ}{R}$$



SCHÉMA 2.23 – Équilibre entre les formes « endo » et « exo » du complexe $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{ClO}_4)_2$. La constante de l'équilibre est notée K dans le sens de décooordination de la chaîne alkyle.

T (K)	« endo »	« exo »	K
285	8.3	91.7	11.1
290	7.9	92.1	11.7
300	6.8	93.2	13.7
310	6.0	94.0	15.6
320	5.0	95.0	18.8
330	4.9	95.1	19.5
340	3.9	96.1	24.9

TABLEAU 2.4 – Proportions des conformations « endo » et « exo » du complexe $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{ClO}_4)_2$ dans CD_3CN et valeur de la constante K de l'équilibre de décooordination de la chaîne à différentes températures.

Nous avons tracé $\ln K = f(1/T)$ (Figure 2.20). La régression de van't Hoff associée permet d'accéder aux paramètres thermodynamiques de l'équilibre :

$$\Delta_r H^\circ = 11 \text{ kJ.mol}^{-1} \quad \text{et} \quad \Delta_r S^\circ = 59 \text{ J.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$$

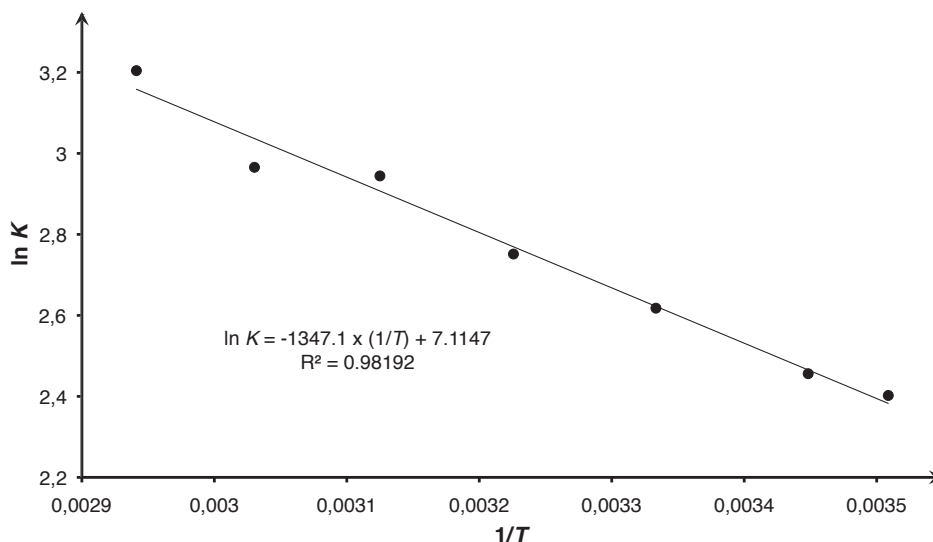


FIGURE 2.20 – Plot de van't Hoff pour l'équilibre de libération de la chaîne alkyle du complexe $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{ClO}_4)_2$ dans CD_3CN et régression linéaire associée. En abscisse, $1/T$ en K^{-1} et en ordonnée $\ln K$.

La valeur positive de $\Delta_r H^\circ$ reflète la plus grande affinité de l'ion Zn^{2+} pour un alcool que pour un nitrile [20]. La valeur positive de $\Delta_r S^\circ$ peut être expliquée par l'augmentation du nombre de degrés de libertés, à la fois de la structure calix[6]arène et de la chaîne alkyl, lorsque cette dernière est décoordinée.

ii. Vis-à-vis du méthanol Le complexe $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{ClO}_4)_2$ a également été étudié en solution dans CD_3OD (Figure 2.21). Le comportement est similaire dans le méthanol et dans l'acétonitrile : les résonances de la chaîne alkyl sont caractéristiques d'une espèce « exo » majoritaire mais on distingue à champ fort les résonances de la chaîne auto-coordinée. L'espèce « endo » est donc ici aussi minoritaire. D'après l'intégration des résonances, nous avons pu évaluer à environ 3% la proportion de ce complexe. La meilleure affinité de l'ion métallique pour les alcools que pour les nitriles explique le plus faible pourcentage de l'espèce auto-coordinée dans CD_3OD .

iii. Vis-à-vis d'une amine primaire L'ajout de 1.1 équivalent de *n*-propylamine à une solution du complexe $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{ClO}_4)_2$ dans CD_3CN conduit quantitativement au complexe d'inclusion $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}} \cdot (n\text{-PrNH}_2)]^{2+}$, qui peut être caractérisé par RMN ^1H (Figure 2.22). L'apparition d'un multiplet et d'un triplet vers -1 ppm atteste de l'encapsulation de la *n*-propylamine. Ainsi, 1.1 équivalent de l'amine primaire permet de chasser à la fois la molécule d'acétonitrile coordinée et les quelques pourcents de chaîne alcool coordinée. La force motrice de ce déplacement est la création de la forte liaison de coordination zinc-amine.

Ainsi, la chaîne alcool peut être quantitativement déplacée par une amine primaire.

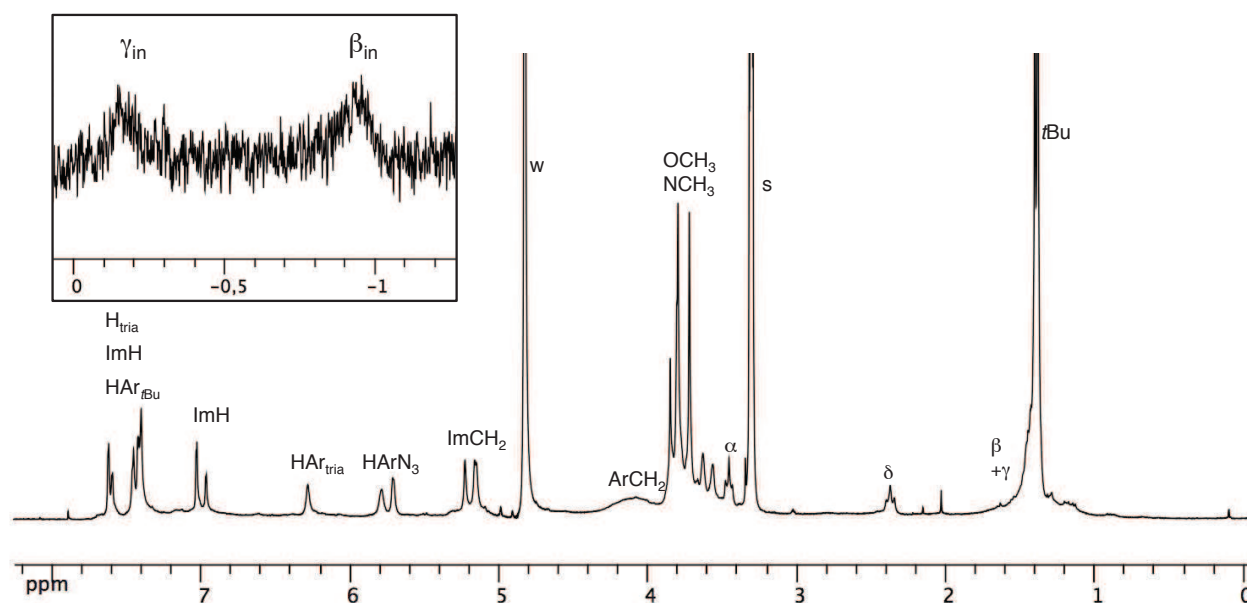


FIGURE 2.21 – RMN ^1H (250 MHz, 300 K) du complexe $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{ClO}_4)_2$ en solution dans CD_3OD . L'encadré représente le zoom sur les résonances de faible intensité à champ fort. s = solvant résiduel, w = eau résiduelle.

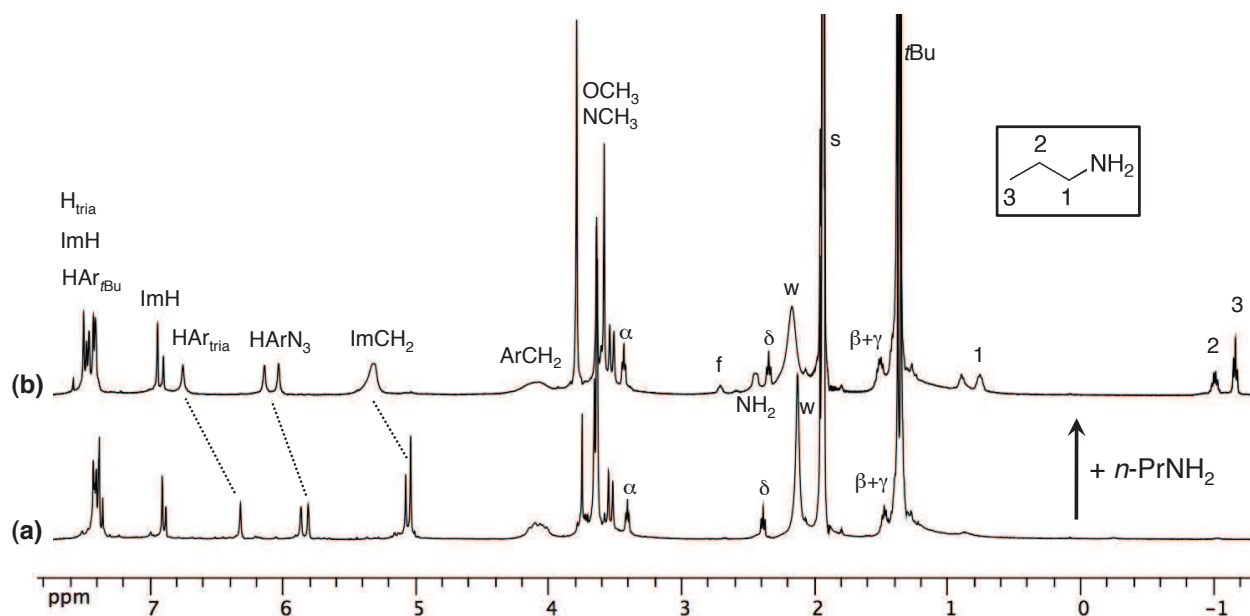


FIGURE 2.22 – RMN ^1H (500 MHz, CD_3CN , 300 K) du complexe $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{ClO}_4)_2$. (a) Sans $n\text{-PrNH}_2$; (b) avec 1.1 eq de $n\text{-PrNH}_2$. Les signaux de l'amine encapsulée sont notés 1, 2 et 3 à partir du groupe NH_2 . s = solvant résiduel, w = eau résiduelle, f = $n\text{-PrNH}_2$ libre.

iv. Dans un solvant non-coordinant Le complexe monofonctionnalisé $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{ClO}_4)_2$ a également été étudié dans CDCl_3 . Dans ce solvant non-coordinant, le seul ligand compétiteur est l'eau résiduelle. Les spectre RMN ^1H ont été pris à 325 K, 300 K et 265 K (Figure 2.23).

Premièrement, on constate qu'aux trois températures les résonances de la chaîne alkyl sont blindées : l'intégration des résonances à champ fort inque que la chaîne est 100% auto-coordinée, quelle que soit la température (conformation « endo »), et l'eau résiduelle ne permet pas de chasser la chaîne hors de la cavité.

Par ailleurs, le spectre est très large à 300 K. Conformément à ce qui a été observé avec le complexe monofonctionnalisé $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$, le spectre à plus haute température est conforme à une espèce de symétrie C_s tandis que le spectre à plus basse température correspond à une espèce de symétrie C_1 . L'inversion hélicoïdale est donc rapide à 325 K et lente à 265 K à l'échelle de temps de l'expérience RMN. Ces données permettent également d'évaluer la barrière d'inversion de l'hélicité, qui est calculée pour les protons γ à leur température de coalescence ($T_c = 302 \text{ K}$, $\Delta\nu = 176 \text{ Hz}$). Le calcul donne $\Delta_r G^\ddagger = 59.7 \pm 0.4 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ à 302 K, ce qui est sensiblement égal à la valeur trouvée pour le complexe $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ à la même température ($\Delta_r G^\ddagger = 59.3 \pm 0.4 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$). On peut donc en déduire que le changement de nature du groupe coordinant d'amine à alcool n'a pas d'influence sur la barrière d'inversion de l'hélice, qui dépend donc principalement de la nature de l'espaceur.¹² Cette comparaison entre deux groupes fonctionnels ayant une affinité très différente pour l'ion Zn^{2+} appuie notre hypothèse sur un mécanisme de racémisation ne passant pas par la décooordination de l'invité intra-cavité.

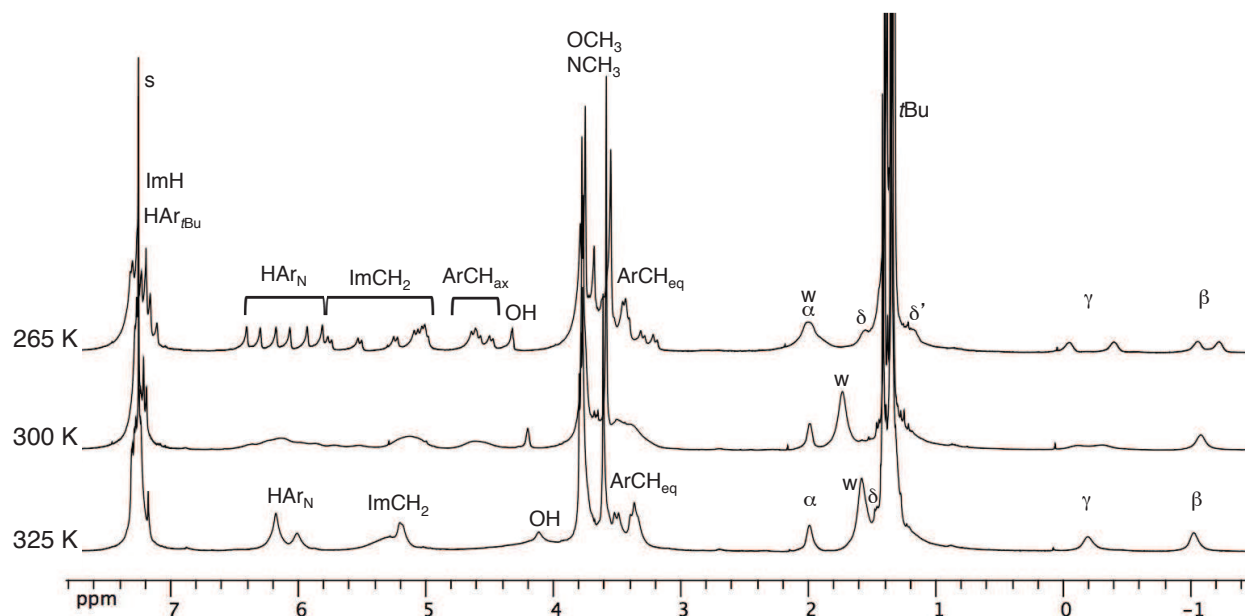


FIGURE 2.23 – RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) du complexe $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{ClO}_4)_2$ à 325 K, 300 K et 265 K. s = solvant résiduel, w = eau résiduelle.

12. La comparaison ne peut pas être faite dans l'acétonitrile puisque le complexe alcool est majoritairement « exo » dans ce solvant.

2.7.3 Monoclick avec d'autres hydroxyacétylènes

La réaction a été conduite avec d'autres alcools présentant des espaceurs différents, éventuellement fonctionnalisés sur la fonction alcyne : le pent-4-yn-1-ol **C₃OH**, réactif commercial dont l'espaceur ne possède que trois méthylènes, l'alcool 3-éthynylbenzylique **ArCH₂OH** dont l'espaceur à quatre chainons est un noyau benzénique rigide, et dont la synthèse est décrite page 74, et le 4-nitrophénylhex-5-yn-1-ol qui possède le même espaceur que **C₄OH**, et dont la synthèse est décrite page 78 (Figure 2.24).

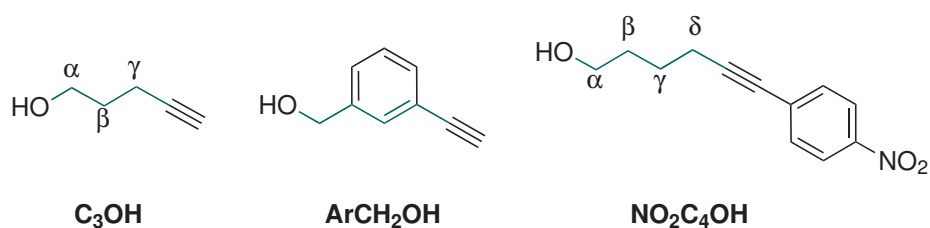


FIGURE 2.24 – Autres hydroxyacétylènes : le pent-4-yn-1-ol **C₃OH**, l'alcool 3-éthynylbenzylique (**ArCH₂OH**) et le 4-nitrophénylhex-5-yn-1-ol (**NO₂C₄OH**).

a. [Zn·M_{C₃OH}](ClO₄)₂ et [Zn·M_{ArCH₂OH}](ClO₄)₂

i. Synthèse et caractérisation Les réactions monoclick avec **C₃OH** et **ArCH₂OH** sont conduites dans les mêmes conditions que dans le cas de l'hex-5-yn-1-ol **C₄OH** : une suspension du complexe précurseur [Zn·X₆N₃·(H₂O)](ClO₄)₂ dans le toluène sec avec 10 équivalents d'hydroxyacétylène est chauffée au reflux pendant 4 heures. Dans les deux cas, le produit monofonctionnalisé est majoritaire mais en général des traces de complexe précurseur et de complexe bis-fonctionnalisé sont observées dans le brut réactionnel, comme dans le cas de [Zn·M_{C₄OH}](ClO₄)₂. Après purification par chromatographie sur colonne d'alumine basique et recomplexation avec du perchlorate de zinc dans un mélange DCM/CH₃CN, les complexes monofonctionnalisés [Zn·M_{C₃OH}](ClO₄)₂ et [Zn·M_{ArCH₂OH}](ClO₄)₂ sont isolés avec de bons rendements compris entre 75% et 95%.

Les complexes sont caractérisés par spectrométrie de masse et RMN (Figure 2.25). Leurs spectres RMN ¹H sont caractéristiques d'espèces de symétrie *C*_{3v}. Dans les deux cas, les résonances de l'espaceur ne sont pas blindées, indiquant que les chaînes alcool sont hors de la cavité : les complexes sont « exo ». Contrairement à ce qui est observé avec [Zn·M_{C₄OH}](ClO₄)₂, aucune trace de l'espèce « endo » n'est observée dans CD₃CN.

ii. Propriétés réceptrices Pour ces deux composés monofonctionnalisés, seules les conformations « exo » sont observées dans l'acétonitrile, ce qui signifie que la chaîne alcool est quantitativement chassée de la cavité. C'est une différence avec le complexe [Zn·M_{C₄OH}](ClO₄)₂, dont on peut voir une faible proportion « endo ». Ceci peut s'expliquer par la plus faible adéquation géométrique des espaceurs **C₃** et **ArCH₂** vis-à-vis de la monoclick (cf. étude avec les aminoacétylènes), ce qui diminue donc la force de l'auto-coordination.

Comme il a été observé dans le cas de [Zn·M_{C₄OH}](ClO₄)₂, la molécule d'acétonitrile peut être déplacée par ajout de 1.1 équivalent d'une amine primaire comme la *n*-propylamine.

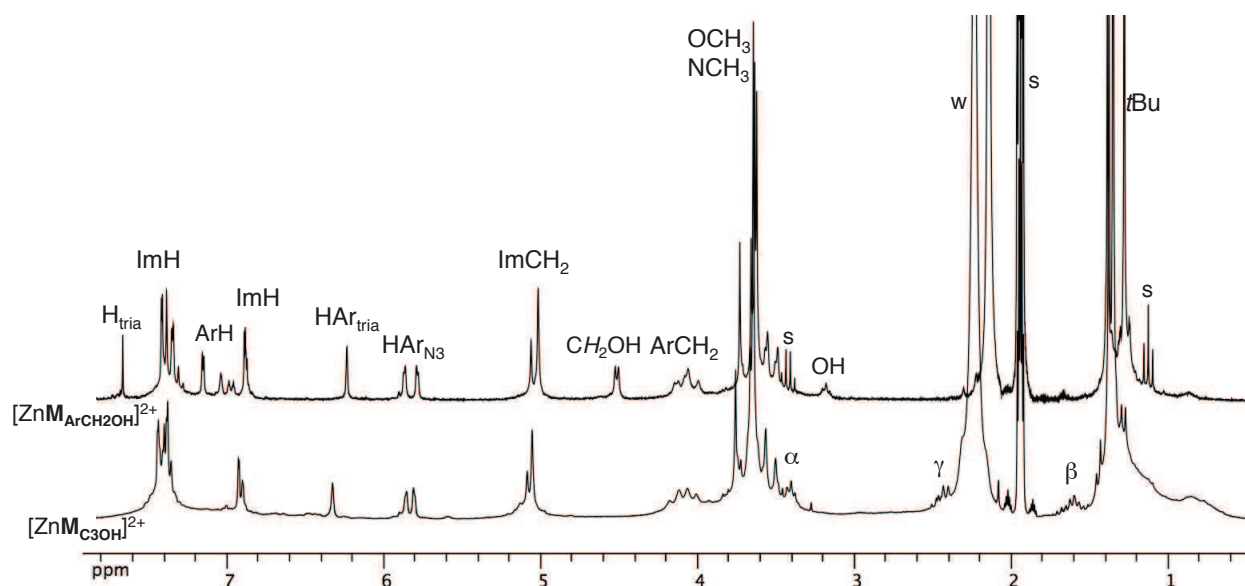


FIGURE 2.25 – RMN ^1H (CD_3CN , 250 MHz, 300 K) des complexes monofonctionnalisés $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{ArCH}_2\text{OH}}]^{2+}$ et $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_3\text{OH}}]^{2+}$.

b. $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{NO}_2\text{ArC}_4\text{OH}}](\text{ClO}_4)_2$

i. Synthèse et caractérisation La réaction monoclick est conduite avec 10 équivalents 4-nitrophénylhex-5-yn-1-ol $\text{NO}_2\text{ArC}_4\text{OH}$ au reflux du toluène sec pendant 4 heures. L'excès d'alcool est éliminé par plusieurs lavages du solide résultant à Et_2O . Dans ce cas, l'analyse du brut réactionnel révèle la présence exclusive du calix[6]arène monofonctionnalisé $\text{M}_{\text{NO}_2\text{ArC}_4\text{OH}}$. Ainsi aucune purification par chromatographie n'est nécessaire, contrairement à ce qui avait été observé pour tous les autres hydroxyacétylènes. Le complexe monofonctionnalisé $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{NO}_2\text{ArC}_4\text{OH}}](\text{ClO}_4)_2$ est isolé en une seule étape avec un rendement de 92%.

Le complexe monofonctionnalisé est caractérisé par RMN ^1H dans CD_3CN à 300 K (Figure 2.26(a)). Deux signatures sont superposées sur le spectre correspondant aux complexes où la chaîne alkyl est dans la cavité ou en dehors. Le rapport entre les conformères exo/endo a été évalué à 75:25 par intégration des résonances des méthylènes de la chaîne. L'auto-coordination est donc considérablement plus forte que pour $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{ClO}_4)_2$ (93:7). C'est sans doute ce phénomène qui explique la meilleure sélectivité de la réaction monoclick avec $\text{NO}_2\text{ArC}_4\text{NO}_2$: le lien de coordination entre la chaîne alcool étant plus forte, cette-dernière est moins facilement déplacée par une seconde molécule d'hydroxyacétylène ce qui empêche une deuxième fonctionnalisation.

ii. Propriétés réceptrices Afin de mieux comprendre cette singularité, nous avons étudié l'équilibre de libération de la chaîne alcool du complexe $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{NO}_2\text{ArC}_4\text{OH}}](\text{ClO}_4)_2$ dans l'acétonitrile à différentes températures (Figure 2.27). La constante d'équilibre K s'écrit :

$$K = \frac{[\text{exo}]}{[\text{endo}]}$$

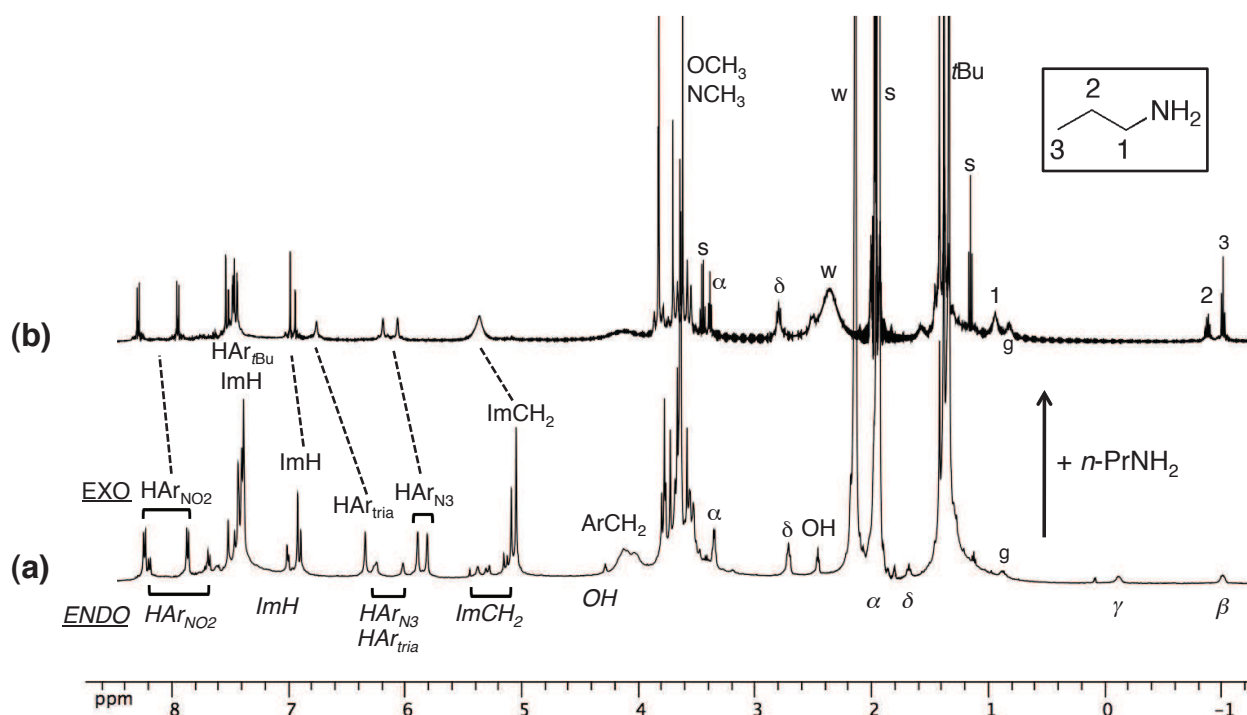


FIGURE 2.26 – RMN ^1H (CD_3CN , 500 MHz, 300 K). (a) Complexe $[\text{Zn} \cdot \text{MNO}_2\text{ArC}_4\text{OH}](\text{ClO}_4)_2$. Les résonances du conformère « endo » sont indiquées en italique sous le spectre et les résonances du conformère « exo » sont indiquées en caractère droit au-dessus du spectre. (b) Complexe d'inclusion $[\text{Zn} \cdot \text{MNO}_2\text{ArC}_4\text{OH} \cdot (n\text{-PrNH}_2)]^{2+}$ après ajout de 1.0 équivalent de n -propylamine. Les méthylènes sont notés α , β , γ et δ à partir de la fonction OH. s = solvant résiduel, w = eau résiduelle, g = graisse.

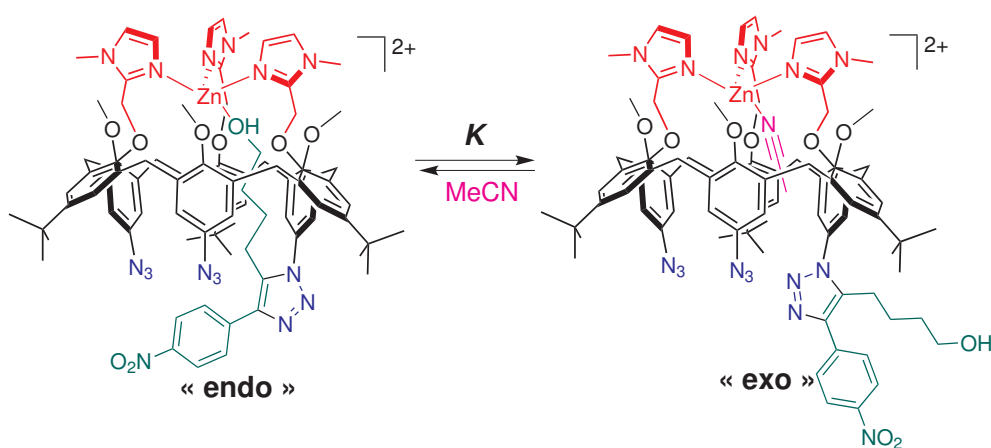


FIGURE 2.27 – Équilibre entre les formes « endo » et « exo » du complexe $[\text{Zn} \cdot \text{MNO}_2\text{ArC}_4\text{OH}](\text{ClO}_4)_2$ dans MeCN. La constante de l'équilibre est notée K dans le sens de décooordination de la chaîne alkyle.

Les proportions des complexes exo et endo ont été déterminées par RMN à différentes températures entre 270 K et 325 K puis le graphe de van't Hoff a été tracé (Figure 2.28) permettant d'accéder aux paramètres thermodynamiques de la réaction :

$$\Delta_r H^\circ = 3.8 \text{ kJ.mol}^{-1} \quad \text{et} \quad \Delta_r S^\circ = 22 \text{ J.K}^{-1}.\text{mol}^{-1}$$

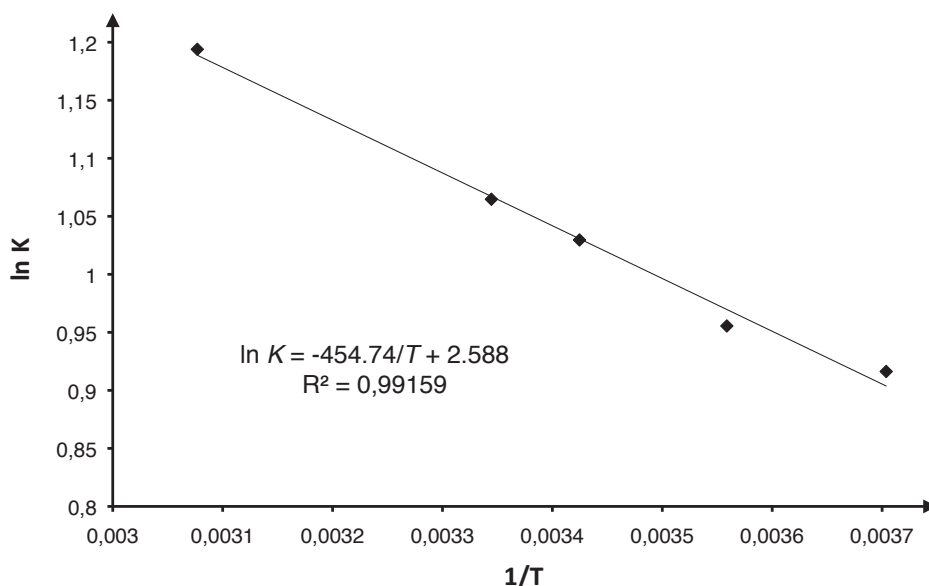


FIGURE 2.28 – Plot de van't Hoff pour l'équilibre de libération de la chaîne alkyle du complexe $[\text{Zn} \cdot \text{MNO}_2\text{ArC}_4\text{OH}](\text{ClO}_4)_2$ dans CD_3CN et régression linéaire associée. En abscisse, $1/T$ en K^{-1} et en ordonnée $\ln K$.

L'auto-coordination de la chaîne de alcool est enthalpiquement moins favorisée que dans le cas de $[\text{Zn} \cdot \text{MC}_4\text{OH}](\text{ClO}_4)_2$, ce qui peut être expliqué par l'encombrement stérique du groupe nitrophényl au grand col. En revanche, la valeur de $\Delta_r S^\circ$ est plus faible. C'est donc un phénomène principalement entropique qui conduit à une meilleure auto-coordination du complexe $[\text{Zn} \cdot \text{MNO}_2\text{ArC}_4\text{OH}](\text{ClO}_4)_2$. Nous pouvons proposer que la mobilité de la chaîne alcool se trouve réduite à proximité du groupe nitrophényl dans le conformère exo.

Par ailleurs, comme dans le cas des autres alcools, la chaîne greffée ainsi que la molécule d'acétonitrile coordonnée peuvent être quantitativement déplacées par un équivalent de *n*-propylamine, comme l'atteste le spectre RMN du complexe d'inclusion correspondant (Figure 2.26(b)).

2.8 Conclusion du chapitre

Ainsi, nous avons développé une réaction de monofonctionnalisation très efficace d'un calix[6]arène avec différents substrats, basée sur la chimie hôte-invité. Avec les aminoacétylènes, la réaction est extrêmement sélective et ne nécessite pas de purification. Avec les hydroxyacétylènes, la réaction est en général légèrement moins sélective même si les rendements restent élevés, et nous avons mis au point une méthode de purification de ces composés. Nous avons également découvert le cas particulier du 4-nitrophénylhex-5-yn-1-ol qui permet d'obtenir un calix[6]arène monofonctionnalisé sans purification.

La longueur optimale de l'espaceur entre la fonction coordinante et la triple liaison a été établie à $n = 4$ grâce à des expériences de compétitions, ce qui a été pleinement corroborée par des études structurales en solution.

Nous avons également étendu cette réaction à un substrat possédant un espaceur aromatique ou des groupes fonctionnels sur la fonction alcyne.

Cette réaction présente un intérêt synthétique majeur car elle doit être applicable à d'autres cavitands et d'autres modes de reconnaissance hôte-invité. En outre, cette réaction est intéressante car biomimétique. En effet,

- les enzymes sont capables d'effectuer des réactions difficiles et hautement sélectives dans des conditions douces une fois le substrat complexé et préorganisé dans leur site actif. La réaction monoclick permet d'effectuer une seule cycloaddition 1,3-dipolaire thermique 100% régiosélective dans des conditions où la réaction ne se fait généralement pas ;
- le mécanisme de la monoclick est très proche du modèle de Michaelis-Menten ;
- si le substrat est modifié d'un seul groupe méthylène, la cinétique de la réaction ainsi que la conformation du produit changent drastiquement ;
- le ligand conduisant à la meilleur reconnaissance est également celui qui réagit le plus vite : il y a une adéquation entre la reconnaissance du substrat et sa réactivité une fois coordonné

De façon intéressante, une approche similaire a également été utilisée dans un cadre biologique en 2011 par l'équipe de Gerhard Klebe [44]. Un mutant His64Cys de l'anhydrase carbonique (II) a été préparé. À l'aide d'un bras espaceur, un groupe azoture est fixé de façon covalente sur la nouvelle Cys64, qui est à proximité du site actif. Un sulfonamide portant une fonction alcyne est ensuite complexé à l'ion Zn^{2+} du site actif. La cycloaddition 1,3-dipolaire a alors lieu dans les conditions d'incubation.

Enfin, nous avons pu préparer deux types de complexes zinciques monofonctionnalisés. Les complexes monofonctionnalisés avec une amine restent auto-coordinés dans toutes les conditions testées, à moins de dégrader totalement le complexe. La fonction amine perd donc totalement sa basicité et le complexe entonne ses propriétés réceptrices vis-à-vis d'un ligand exogène. En revanche, les complexes monofonctionnalisés avec un alcool présentent un équilibre entre les conformations endo et exo qui dépend de la nature du bras greffé et que l'expérimentateur peut faire varier avec différents stimuli comme l'introduction de ligands exogènes compétiteurs ou la variation de température.

L'ion métallique Zn^{2+} a été utilisé ici car ses complexes avec les calix[6]arènes trisimidazole ont été très étudiés dans notre équipe. Leurs propriétés de coordination sont bien connues. Par ailleurs, cet ion permet des études simples par RMN et ne possède pas de propriétés redox. Ce chapitre a permis d'établir des méthodes de synthèse fiables permettant d'obtenir divers ligands calix[6]arènes monofonctionnalisés. Ces molécules pourront être complexées au cuivre, dont les complexes doivent avoir des propriétés de reconnaissance différentes selon le degré d'oxydation du métal. Ceci sera étudié au chapitre 3 de ce manuscrit. Par ailleurs, le développement de la réaction monoclick ouvre la voie à l'introduction de plusieurs substituants différents au grand col du calixarène, permettant l'obtention de calix[6]arènes présentant une chiralité inhérente, ce qui sera présenté au chapitre 4.

Bibliographie du chapitre

- [1] Moss, G. *Pure and Appl. Chem.* **1996**, *68*, 2193–2222.
- [2] Gamez, P.; Reedijk, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, *2006*, 29–42.
- [3] Arduini, M.; Crego-Calama, M.; Timmerman, P.; Reinhoudt, D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1097–1106.
- [4] Silen, J.; Lu, A.; Solas, D.; Gore, M.; Maclean, D.; Shah, N.; Coffin, J.; Bhinderwala, N.; Wang, Y.; Tsutsui, K.; et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, *42*, 1447–1453.
- [5] Hayashi, T.; Fujimoto, A.; Kajiki, T.; Kondo, S.; Yano, Y. *Chem. Lett.* **2000**, *29*, 1018–1019.
- [6] Saha, B.; Jetti, R.; Reddy, L.; Aitipamula, S.; Nangia, A. *Cryst. Growth Des.* **2005**, *5*, 887–899.
- [7] Lucas, D.; Minami, T.; Iannuzzi, G.; Cao, L.; Wittenberg, J.; Anzenbacher, P.; Isaacs, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17966–17976.
- [8] Ahmed, M.; Koga, K.; Fukudome, M.; Sasaki, H.; Yuan, D. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4646–4649.
- [9] Zhao, N.; Lloyd, G.; Scherman, O. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3070–3072.
- [10] Chen, Z.; Bradshaw, J.; Lee, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6831–6834.
- [11] Gómez-Biagi, R.; Nitz, M. *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 8614–8616.
- [12] Teranishi, K. *Chem. Commun.* **2000**, 1255–1256.
- [13] Teranishi, K. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2519–2538.
- [14] Renslo, A.; Rebek Jr., J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3281–3283.
- [15] Irwin, J.; Sherburn, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 602–605.
- [16] Sénèque, O.; Reinaud, O. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5563 – 5568.
- [17] Neri, P.; Rocco, C.; Consoli, G.; Piattelli, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6535–6537.
- [18] Liu, J.; Shi, J.; Xu, Y.; Su, C.; Li, S. *Supramol. Chem.* **2011**, *23*, 419–424.
- [19] Colasson, B.; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15226–15227.
- [20] Sénèque, O.; Rager, M.; Giorgi, M.; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6183–6189.
- [21] Redon, S.; Li, Y.; Reinaud, O. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7004–7008.
- [22] Coquière, D.; Cadeau, H.; Rondelez, Y.; Giorgi, M.; Reinaud, O. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4059–4065.
- [23] Coquiere, D.; Marrot, J.; Reinaud, O. *Chem. Commun.* **2006**, 3924–3926.

- [24] Colasson, B. ; Save, M. ; Milko, P. ; Roithová, J. ; Schröder, D. ; Reinaud, O. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4987–4990.
- [25] Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 565–598.
- [26] Rostovtsev, V. V. ; Green, L. G. ; Fokin, V. V. ; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599.
- [27] Tornøe, C. ; Christensen, C. ; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3064.
- [28] Kolb, H. ; Finn, M. ; Sharpless, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021.
- [29] Li, Y. ; Huffman, J. ; Flood, A. *Chem. Commun.* **2007**, 2692–2694.
- [30] Mindt, T. ; Struthers, H. ; Brans, L. ; Anguelov, T. ; Schweinsberg, C. ; Maes, V. ; Tourwé, D. ; Schibli, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15096–15097.
- [31] Fleischel, O. ; Wu, N. ; Petitjean, A. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8454–8456.
- [32] Lutz, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1018–1025.
- [33] Kolb, H. ; Sharpless, K. *Drug Discov. Today* **2003**, *8*, 1128–1137.
- [34] Tron, G. ; Pirali, T. ; Billington, R. ; Canonico, P. ; Sorba, G. ; Genazzani, A. *Med. Res. Rev.* **2008**, *28*, 278–308.
- [35] Meldal, M. ; Tornøe, C. ; et al. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952–3015.
- [36] Durola, F. ; Rebek Jr, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3189–3191.
- [37] Gutsche, C. D. ; Dhawan, B. ; Leonis, M. ; Stewart, D. *Org. Synth.* **1990**, *8*, 238–242.
- [38] Janssen, R. ; Verboom, W. ; Reinhoudt, D. ; Casnati, A. ; Freriks, M. ; Pochini, A. ; Ugozzoli, F. ; Ungaro, R. ; Nieto, P. ; Carramolino, M. ; Cuevas, F. ; Prados, P. ; de Mendoza, J. *Synthesis* **1993**, 380–386.
- [39] Kano, K. ; Kondo, M. ; Inoue, H. ; Kitagishi, H. ; Colasson, B. ; Reinaud, O. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 6353–6360.
- [40] Coquière, D. ; Marrot, J. ; Reinaud, O. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3930–3934.
- [41] Sénèque, O. ; Giorgi, M. ; Reinaud, O. *Supramol. Chem.* **2003**, *15*, 573–580.
- [42] Sénèque, O. ; Rondelez, Y. ; Le Clainche, L. ; Inisan, C. ; Rager, M. ; Giorgi, M. ; Reinaud, O. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, *2001*, 2597–2604.
- [43] Gunther, H. *NMR spectroscopy* ; John Wiley & Sons, Ltd., **1994**.
- [44] Schulze Wischeler, J. ; Sun, D. ; Sandner, N. ; Linne, U. ; Heine, A. ; Koert, U. ; Klebe, G. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5842–5851.

Chapitre 3

Complexes cuivreux et cuivriques des calix[6]arènes monofonctionnalisés : mise en évidence d'un bilboquet moléculaire

3.1 Problématique

Les efforts pour contrôler la matière à l'échelle moléculaire ont conduit depuis une vingtaine d'années au développement de nombreux systèmes dynamiques conçus pour subir une modification conformationnelle renversable et de grande amplitude sous l'influx d'un stimulus externe, généralement photonique, électrique ou chimique [1, 2, 3]. Ces systèmes sont appelés machines moléculaires et présentent de nombreuses applications potentielles pour le stockage de l'information, le « drug delivery » ou encore l'électronique moléculaire [4, 5, 6, 7].

Parmi les stimuli permettant de contrôler les machines moléculaires, le changement d'état redox de cations métalliques sous influx électrique a été particulièrement exploité [8, 9, 10]. En particulier, il est bien connu que le cuivre possède deux états redox facilement accessibles (+I/+II) aux propriétés de coordination très différentes, à la fois vis-à-vis des géométries qu'ils adoptent préférentiellement et de la nature des ligands avec lesquels ils s'associent. Le changement de degré d'oxydation de leurs complexes conduit donc à une grande réorganisation structurale [11, 12, 13, 14], ce qui a motivé leur utilisation dans la construction de machines moléculaires [15, 16, 17].

Pour citer un exemple pionnier, l'équipe de Jean-Pierre Sauvage a développé en 1994 une machine moléculaire basée sur un [2]-caténane [18]. Un [2]-caténane est constitué de deux anneaux macrocycliques entrelacés. Les deux anneaux possèdent un groupe phénanthroline et un des deux est également constitué d'une terpyridine (Schéma 3.1). Le complexe cuivreux (en haut à gauche, la sphère noire représente l'ion Cu^+) est coordonné aux deux groupes phénanthroline en géométrie tétraédrique. Son oxydation à 0.63 V conduit au complexe cuivrique en géométrie tétraédrique (en haut à droite, la sphère blanche représente l'ion Cu^{2+}). Cette disposition est instable. Afin d'accommoder ce nouvel état d'oxydation, un des anneaux subit une rotation d'un demi-tour à l'intérieur de l'autre afin de placer le fragment terpyridine, initialement à la périphérie de la molécule, à l'intérieur de l'assemblage et en interaction avec l'ion cuivrique. Ce réarrangement conduit à un complexe cuivrique pentacoordiné, donc considérablement plus stable (en bas à droite). Réciproquement, la

réduction du complexe cuivrique déclenche une deuxième rotation d'un demi-tour de l'anneau afin de remplacer l'ion Cu^+ dans son environnement tétraédrique initial. Le changement d'état redox du cuivre est donc associé à un mouvement renversible de rotation du macrocycle, qui est contrôlé par un processus électronique.

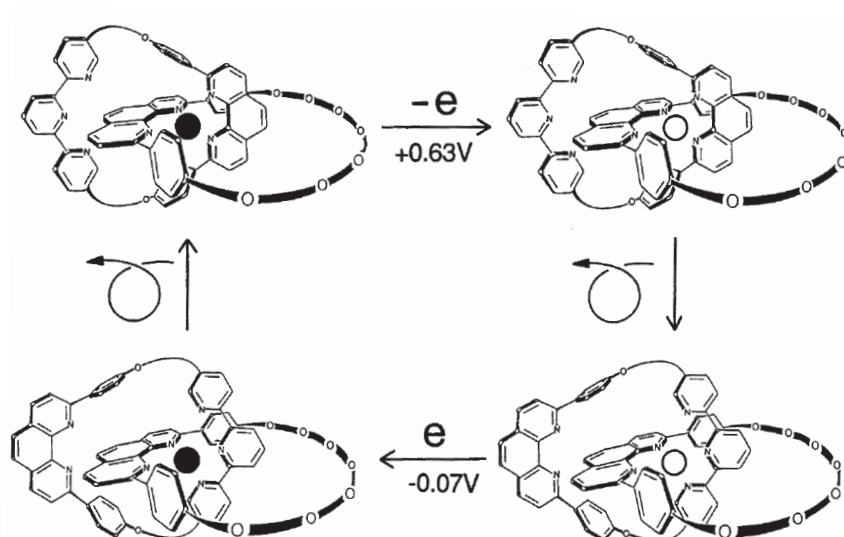


SCHÉMA 3.1 – Réarrangements d'un [2]-catenane dans MeCN : lors de l'oxydation à un électron du complexe cuivreux tétra-coordonné ou de la réduction du complexe cuivrique penta-coordonné. La sphère noire représente l'ion Cu^+ , la sphère blanche l'ion Cu^{2+} . Les potentiels sont mesurés par rapport à l'électrode au calomel saturé. Cette figure provient de la référence [19].

Le chapitre précédent détaille la synthèse de calix[6]arènes monofonctionnalisés avec une chaîne amine ou alcool, ainsi que la localisation de la chaîne (endo/exo) dans les complexes zinciques. Le mouvement de coordination/décoordination de la chaîne greffée constitue un mouvement utile car il permet de contrôler l'accès de la cavité du calixarène à un ligand exogène. Dans le chloroforme, la chaîne alcool du complexe $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{ClO}_4)_2$ est en conformation endo mais l'ajout de (*n*)-propylamine déplace la chaîne en position exo. Le mouvement est donc déclenché par l'ajout du ligand compétiteur. Toutefois la chaîne ne peut pas revenir en position endo dans ces conditions. L'ajout de protons devrait permettre le retour à la position endo. Cependant, nous n'avons pas cherché à explorer ce stimulus et nous nous sommes tout de suite tournés vers l'utilisation du stimulus électronique.

Nous avons donc imaginé une machine moléculaire basée sur un calix[6]arène monofonctionnalisé avec une chaîne portant une fonction coordinante X : si dans certaines conditions le complexe cuivrique est auto-coordonné (endo) et le complexe cuivreux coordine un ligand exogène L (la chaîne est exo), alors le passage de l'un à l'autre par abstraction ou ajout d'un électron permet d'ouvrir et de fermer la cavité du calix[6]arène (Schéma 3.2(a)). Le cas inverse où le complexe cuivreux est endo et le complexe cuivrique exo peut également être envisagé (Schéma 3.2(b)). Ce système couple les propriétés hôte-invité des complexes de cuivre des calix[6]arènes monofonctionnalisés avec le changement de degré d'oxydation de l'ion métallique. Le mouvement alors effectué par la chaîne rappelle celui d'un bilboquet, d'où l'appellation « bilboquet électrochimique ».

À ces fins, nous nous sommes intéressés aux complexes de cuivre aux degrés d'oxydation +I et +II

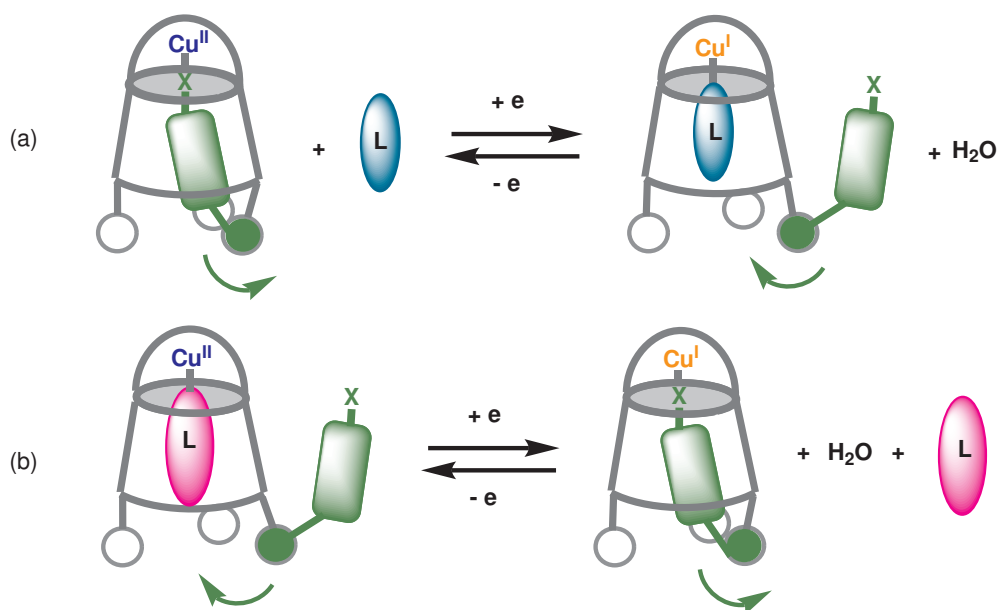


SCHÉMA 3.2 – Stratégies pour l'obtention d'un bilboquet électrochimique : (a) complexe cuivrique endo et complexe cuivreux exo ; (b) complexe cuivrique exo et complexe cuivreux endo.

des calix[6]arènes monofonctionnalisés $\text{M}_{\text{C}_4}\text{X}$, où $\text{X} = \text{NH}_2$, OH ou NHBoc . Dans un premier temps, nous détaillerons la synthèse de ces complexes et nous caractériserons leur conformation endo ou exo en présence de différents ligands compétiteurs. Les complexes basés sur le ligand $\text{M}_{\text{C}_4}\text{NHBoc}$, ayant une cavité accessible aux deux degrés d'oxydation, serviront de référence. Dans un second temps, nous présenterons les comportements électrochimiques de ces complexes afin de mettre en mouvement les machines moléculaires.

3.2 Complexes cuivriques des calix[6]arènes monofonctionnalisés

Les complexes de Cu^{II} des calix[6]arènes tris-imidazole ont été intensivement étudiés par notre groupe et présentent un ion métallique pentacoordiné en environnement Pyramide à Base Carrée (PBC) [20]. Un groupe imidazole constitue le sommet de la pyramide, dont la base est constituée des deux autres groupes imidazole et de ligands L_1 (*trans-exo*) et L_2 (*endo*) qui viennent compléter la première sphère de coordination de l'ion cuivrique (Figure 3.1). Le site L_2 est dirigé vers l'intérieur de la cavité. C'est sur ce site que viennent se complexer préférentiellement des ligands exogènes. Le site L_1 est très labile et la nature du ligand qui l'occupe est en général difficile à déterminer lorsque plusieurs ligands exogènes sont présents. Typiquement, dans CH_2Cl_2 , $\text{L}_1 = \text{H}_2\text{O}$ et dans MeCN , $\text{L}_1 = \text{MeCN}$. En présence d'une amine primaire, le ligand L_1 peut également être l'amine coordonnée ou un ion hydroxyde, éventuellement en mélange. Pour ces raisons, nous ne discuterons pas en détail de la nature du ligand L_1 par la suite.

Tout d'abord, nous avons synthétisé et étudié les complexes cuivriques des calix[6]arènes monofonctionnalisés. Afin de comparer plus facilement les paramètres, nous présentons le tableau 3.1 qui rassemble les résultats des expériences RPE pour les complexes cuivriques.

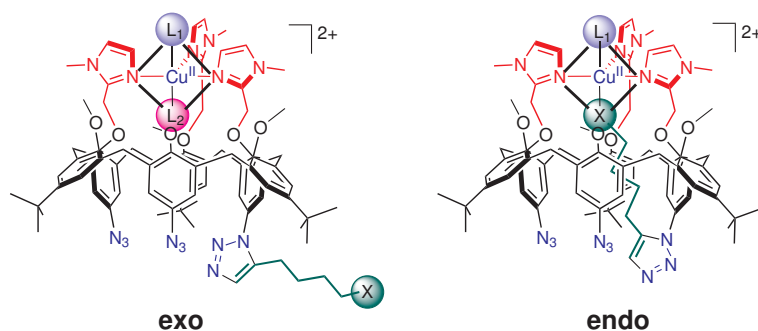


FIGURE 3.1 – Les conformations endo et exo des complexes cuivriques des calix[6]arènes monofonctionnalisés ($X = \text{OH}$ ou NH_2). Des ligands exogènes L_1 et L_2 peuvent venir compléter la sphère de coordination du cuivre. La géométrie de l'ion Cu^{II} est pyramide à base carrée, la base étant représentée par quatre traits gras.

	CH_2Cl_2 pur	CH_2Cl_2 + BuOH	CH_2Cl_2 + PrNH ₂	MeCN pur	CH_2Cl_2 + MeCN	MeCN + PrNH ₂
NHBoc	$g_{\perp} = 2.07$ $g_{\parallel} = 2.29$ $A_{\parallel} = 158 \text{ G}$	$g_{\perp} = 2.07$ $g_{\parallel} = 2.29$ $A_{\parallel} = 160 \text{ G}$	$g_{\perp} = 2.05$ $g_{\parallel} = 2.24$ $A_{\parallel} = 172 \text{ G}$	$g_{\perp} = 2.07$ $g_{\parallel} = 2.30$ $A_{\parallel} = 150 \text{ G}$		$g_{\perp} = 2.05$ $g_{\parallel} = 2.24$ $A_{\parallel} = 172 \text{ G}$
NH₂	$g_{\perp} = 2.07$ $g_{\parallel} = 2.26$ $A_{\parallel} = 171 \text{ G}$				$g_{\perp} = 2.07$ $g_{\parallel} = 2.26$ $A_{\parallel} = 171 \text{ G}$	
OH	$g_{\perp} = 2.07$ $g_{\parallel} = 2.29$ $A_{\parallel} = 160 \text{ G}$		$g_{\perp} = 2.05$ $g_{\parallel} = 2.24$ $A_{\parallel} = 174 \text{ G}$		$g_{\perp} = 2.07$ $g_{\parallel} = 2.30$ $A_{\parallel} = 146 \text{ G}$	$g_{\perp} = 2.05$ $g_{\parallel} = 2.24$ $A_{\parallel} = 174 \text{ G}$

TABLEAU 3.1 – Paramètres RPE des différents complexes cuivriques $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{X}}](\text{ClO}_4)_2$ ($X = \text{NHBoc}, \text{NH}_2, \text{OH}$) dans différents solvants et en présence de différents ligands compétiteurs.

3.2.1 Complexe de référence $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}](\text{ClO}_4)_2$

La comparaison des paramètres spectroscopiques (UV-Vis, RPE) avec les complexes étudiés auparavant au laboratoire n'est pas judicieuse car la substitution du grand col modifie la géométrie du complexe et donc les paramètres. Afin de déterminer si la chaîne greffée (OH ou NH_2) est en position endo ou exo, nous avons donc comparé les caractéristiques spectroscopiques avec un complexe de référence monofonctionnalisé avec une chaîne ne possédant pas de fonction coordinante. Pour cela, nous avons donc utilisé le calix[6]arène $\text{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}$ portant au grand col un seul groupe triazole et une chaîne $(\text{CH}_2)_4\text{NHBoc}$. Sa synthèse est décrite au Chapitre 4.

a. Synthèse

Le complexe cuivrique du ligand $\text{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}$ a été synthétisé par ajout d'un équivalent de $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_6$ dans le THF. Le complexe $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}} \cdot (\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_2$ précipite spontanément et est isolé avec un rendement de 92%. Le complexe est analysé par spectrométrie de masse : $m/z = 1511.3$ pour $[\text{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}} + \text{Cu}]^+$ (valeur calculée : 1511.7)¹ et caractérisé par les différentes

1. L'ion cuivrique a été réduit en ion cuivreux dans le spectromètre : l'électronébullition se fait en appliquant un potentiel à l'extrémité du capillaire d'injection, le transformant ainsi en cathode.

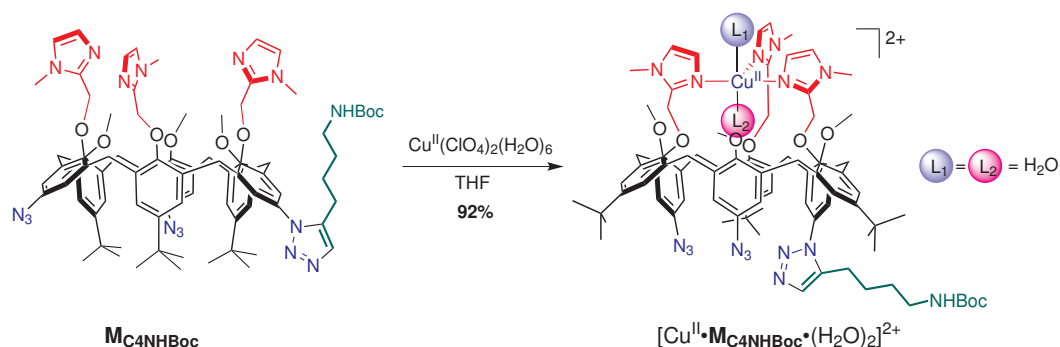


SCHÉMA 3.3 – Synthèse du complexe cuivrique $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C4NHBoc}} \cdot (\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_2$.

techniques spectroscopiques présentées dans cette section. La fonction NHBoc n'est pas coordinante : la chaîne C_4NHBoc se trouve donc nécessairement en position *exo*. Par analogie avec les complexes cuivriques synthétisés de la même manière [20], nous proposons $L_1 = L_2 = \text{H}_2\text{O}$.

b. Étude en solution dans CH_2Cl_2

i. Complexe seul. Le spectre RPE du complexe a été enregistré à l'état solide et en solution dans CH_2Cl_2 à 100 K (Figure 3.2). Les deux spectres sont quasiment superposables, ce qui indique que l'espèce qui a précipité est le complexe de stœchiométrie 1:1, et qu'il est structuré comme en solution dans le dichlorométhane. Comme il a été observé pour d'autres complexes cuivriques de calix[6]arènes tris-imidazole, les spectres sont caractéristiques d'un ion cuivrique pentacoordiné dans un environnement (PBC) [20]. La base de la pyramide est constituée de deux imidazoles et des ligands L_1 et L_2 en position *trans-exo* et *endo*, respectivement. Le troisième ligand imidazole constitue le sommet de la pyramide (Schéma 3.3). Les paramètres RPE mesurés sont les suivants : $g_{\perp} = 2.07$ $g_{\parallel} = 2.29$ $A_{\parallel} = 158$ G.

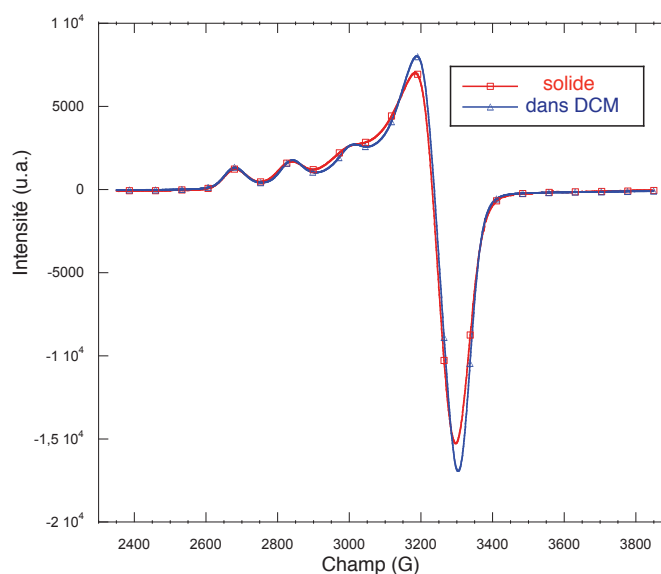


FIGURE 3.2 – Spectres RPE du complexe $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C4NHBoc}} \cdot (\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_2$ solide (rouge) et en solution dans CH_2Cl_2 (bleu).

ii. Coordination de n -BuOH. L'ajout de 10 équivalents de n -BuOH à une solution du complexe précurseur dans CH_2Cl_2 ne modifie que très peu le spectre RPE (Figure 3.3 - spectre rouge) : la constante de couplage A_{\parallel} augmente très légèrement ($A_{\parallel} = 160$ G) et les autres paramètres ne changent pas. Ainsi, soit il n'y a pas coordination du n -butanol ($L_2 = \text{H}_2\text{O}$), soit il y a coordination partielle ou totale en position *endo* pour former le complexe $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}} \cdot (n\text{-BuOH}) \cdot (L_1)](\text{ClO}_4)_2$ mais le spectre RPE n'est pas modifié à cause de la grande similarité électronique des ligands eau et alcool. Des ajouts supplémentaires de n -BuOH jusqu'à 30 équivalents ne modifient pas le spectre RPE.

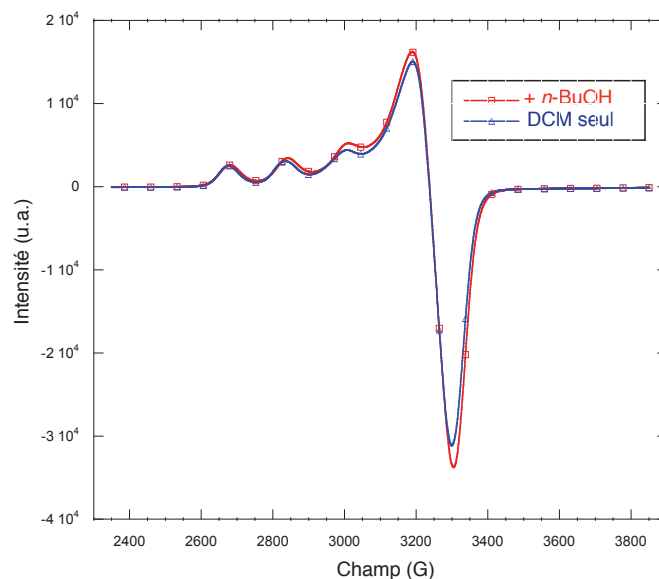


FIGURE 3.3 – Spectres RPE en solution dans CH_2Cl_2 du complexe $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}} \cdot (\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_2$ (bleu), puis après ajout de 10 équivalents de n -butanol (rouge).

iii. Coordination de n -PrNH₂. Lorsque 2.5 équivalents de n -propylamine sont ajoutés à une solution du complexe cuivrique dans CH_2Cl_2 en l'absence ou en présence de n -butanol (Figure 3.4), une seule même espèce peut être observée dans les deux cas correspondant à l'encapsulation de n -PrNH₂ dans la cavité, chassant ainsi la molécule d'eau ou la molécule de n -butanol, selon si cette dernière était coordonnée ou non. Les paramètres RPE du complexe d'inclusion avec n -PrNH₂ ont significativement changé : $g_{\perp} = 2.05$ $g_{\parallel} = 2.24$ $A_{\parallel} = 172$ G. La valeur de A_{\parallel} augmente de 14 G, celle de g_{\parallel} diminue de 0.05. L'ajout supplémentaire de n -propylamine jusqu'à 5 équivalents ne change pas les paramètres RPE.

c. Étude en solution dans MeCN

i. Complexe seul. En solution dans MeCN (Figure 3.5 - spectre bleu), le complexe cuivrique présente des paramètres RPE différents de celui enregistré dans CH_2Cl_2 (spectre rouge) : $g_{\perp} = 2.07$ $g_{\parallel} = 2.30$ $A_{\parallel} = 150$ G. La constante de couplage A_{\parallel} diminue, suggérant la coordination du solvant MeCN en position *endo* pour former le complexe $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}} \cdot (\text{MeCN})_2](\text{ClO}_4)_2$.

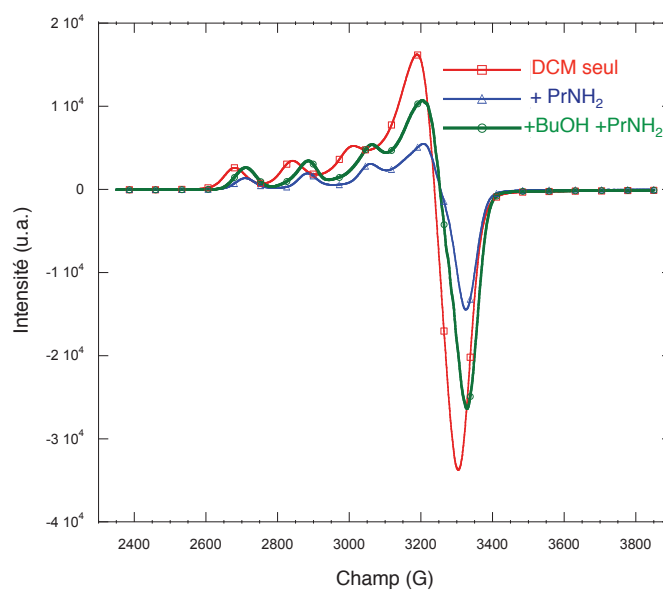


FIGURE 3.4 – Spectres RPE en solution dans CH_2Cl_2 des complexes $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}} \cdot (\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_2$ (rouge) et $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}} \cdot (\text{PrNH}_2)(\text{L}_1)](\text{ClO}_4)_2$ en l'absence (bleu) et en présence de *n*-BuOH (vert).

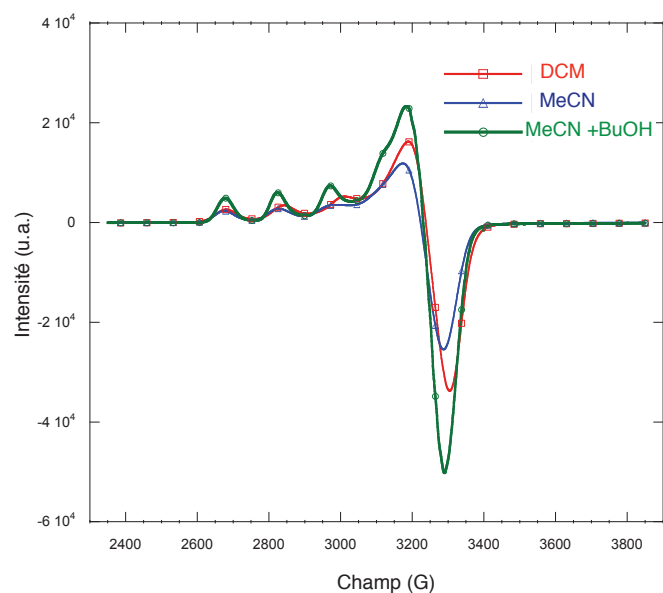


FIGURE 3.5 – Spectres RPE des complexes $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}} \cdot (\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_2$ en solution dans CH_2Cl_2 (rouge), $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}} \cdot (\text{MeCN})_2](\text{ClO}_4)_2$ en solution dans MeCN (bleu) et du complexe $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}} \cdot (\text{L}_1) \cdot (\text{L}_2)](\text{ClO}_4)_2$ après ajout de 10 équivalents de *n*-BuOH à la solution dans MeCN (vert).

ii. Ajout de n -BuOH. L'ajout de 10, 20 puis 30 équivalents de n -butanol à une solution du complexe dans MeCN ne modifie pas le spectre RPE (Figure 3.5 - spectre vert), ce qui suggère que l'alcool ne se coordine pas au centre métallique dans ces conditions ou alors que la coordination ne s'accompagne d'aucun changement sur le spectre.

Par ailleurs, notre équipe a prouvé qu'un alcool exogène ne se coordine pas, même en position endo, à un complexe zincique de calixarène tris-imidazole dans l'acétonitrile à cause de la compétition avec le solvant [21]. Par analogie, on peut penser que la coordination du n -butanol au complexe cuivrique n'a pas lieu non plus dans MeCN.

iii. Ajout de n -PrNH₂. L'ajout de n -propylamine (3 équivalents) à une solution dans MeCN contenant également 20 équivalents de n -butanol conduit à la formation du complexe d'inclusion avec n -PrNH₂, comme l'atteste la modification des paramètres RPE qui deviennent alors identiques à ceux relevés dans CH₂Cl₂ après ajout de n -PrNH₂. Ainsi dans CH₂Cl₂ et dans MeCN, la n -propylamine peut se coordiner en position endo.

De façon similaire, nous montrons au Chapitre 4 que l'ajout de n -PrNH₂ au complexe zincique [Zn·M_{C₄NHBoc}](ClO₄)₂ conduit au complexe d'inclusion correspondant.

iv. Vérification par spectrophotométrie UV-visible. Nous avons enregistré le spectre UV-Vis du complexe [Cu^{II}·M_{C₄NHBoc}·(MeCN)₂](ClO₄)₂ en solution dans MeCN (Figure 3.6). Le maximum d'absorption correspondant à la transition d-d est à la longueur d'onde $\lambda_{\max} = 705$ nm ($\epsilon_{\max} = 110$ cm⁻¹·mol⁻¹·L). L'ajout de n -butanol jusqu'à 40 équivalents ne semble pas modifier le maximum d'absorption.² Cette expérience suggère donc également que le n -butanol n'est pas encapsulé lorsque l'acétonitrile est solvant. Enfin, l'ajout de 4 équivalents de n -propylamine fait évoluer le spectre : il y a disparition de la bande d'absorption à 705 nm et apparition d'un épaulement vers 640 nm. La diminution de la longueur d'onde atteste de la substitution de l'acétonitrile coordonné par (au moins) un ligand plus donneur. Ce résultat est donc cohérent avec la formation du complexe d'inclusion avec l'amine.

3.2.2 Complexe chaîne amine [Cu^{II}·M_{C₄NH₂}](ClO₄)₂

a. Synthèse

Le complexe cuivrique est synthétisé en mélangeant 1.0 équivalent de ligand M_{C₄NH₂} avec 1.0 éq. de Cu^{II}(ClO₄)₂(H₂O)₆ dans un mélange CH₂Cl₂/MeCN 1:1. Après précipitation à Et₂O, le complexe est isolé avec un rendement de 95%.

Le complexe est caractérisé par spectrométrie de masse : $m/z = 1411.5$ pour [M_{C₄NH₂}+Cu]⁺ (valeur calculée : 1411.6). La position *trans-exo* (L₁) peut être occupée par une molécule d'eau ou d'acétonitrile issue du milieu de synthèse. La position endo (L₂) peut être occupée par la fonction NH₂ si le complexe est auto-coordiné, ou par H₂O ou MeCN.

2. Le maximum de la bande d'absorption est très large : il est difficile de mesurer une variation de λ_{\max} inférieure à 15 nm.

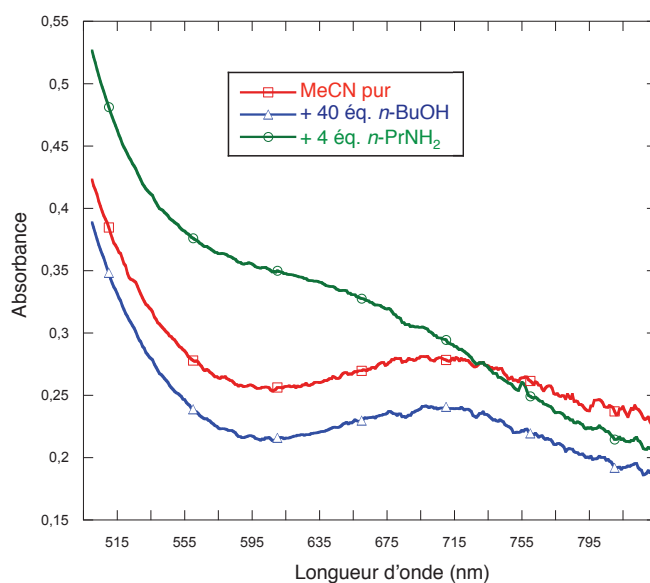


FIGURE 3.6 – Complexe $[\text{Cu}^{\text{II}}\cdot\text{M}_{\text{C}_4\text{NHBOc}}\cdot(\text{MeCN})_2](\text{ClO}_4)_2$: spectre UV-Vis dans MeCN (rouge), après ajout de 40 éq. de $n\text{-BuOH}$ (bleu), puis 4 éq. de $n\text{-PrNH}_2$ (vert).

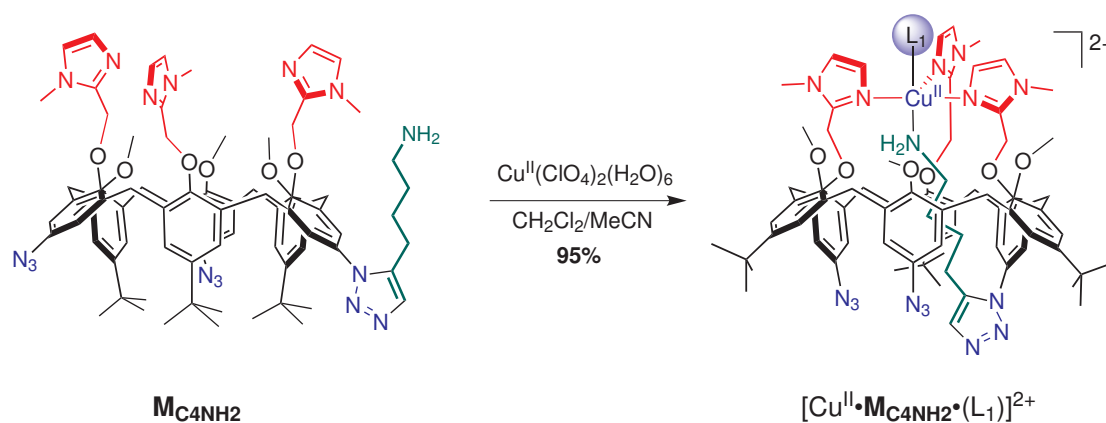


SCHÉMA 3.4 – Synthèse du complexe cuivrique $[\text{Cu}^{\text{II}}\cdot\text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2\cdot}(\text{L}_1)](\text{ClO}_4)_2$ ($\text{L}_1 = \text{H}_2\text{O}$ ou MeCN), représenté auto-coordiné.

b. Étude RPE

Le spectre RPE du complexe cuivrique est enregistré dans CH_2Cl_2 (Figure 3.7 - spectre rouge). Les paramètres RPE ($g_{\perp} = 2.07$, $g_{\parallel} = 2.26$, $A_{\parallel} = 171$ G) sont très similaires à ceux relevés pour l'inclusion de $n\text{-PrNH}_2$ dans complexe de référence NHBoc dans CH_2Cl_2 (spectre bleu), en particulier la valeur de A_{\parallel} , ce qui indique que la chaîne amine est coordonnée à l'ion Cu^{2+} (endo). Le complexe est donc auto-coordonné dans CH_2Cl_2 .

Par ailleurs, l'ajout d'acétonitrile en même volume que CH_2Cl_2 ne modifie pas le spectre RPE (Figure 3.7 - spectre vert), ce qui suggère que la chaîne amine n'est pas déplacée par MeCN.

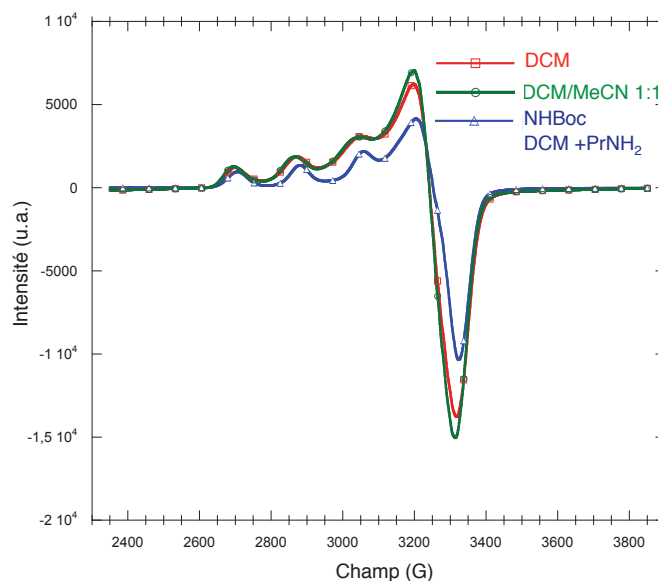


FIGURE 3.7 – Spectres RPE du complexe du complexe $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2} \cdot (\text{L}_1)](\text{ClO}_4)_2$ dans CH_2Cl_2 (rouge), dans un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$ 1:1 (vert), et du complexe de référence $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}} \cdot (n\text{-PrNH}_2)(\text{L}_1)](\text{ClO}_4)_2$ dans CH_2Cl_2 après ajout de 2 éq. de $n\text{-PrNH}_2$ (bleu).

c. Étude UV-Vis

Le complexe est dissous dans MeCN et un spectre UV-Vis est enregistré (Figure 3.8 - spectre bleu). La bande d-d présente un maximum vers $\lambda_{\text{max}} = 625$ nm, ce qui est similaire à la valeur trouvée pour l'inclusion de $n\text{-PrNH}_2$ dans le complexe de référence NHBoc (640 nm). La comparaison des spectres UV-Visible corrobore donc parfaitement l'analyse par RPE : la chaîne amine du complexe cuivrique est auto-coordonnée dans CH_2Cl_2 et dans MeCN.

3.2.3 Complexe chaîne alcool $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{ClO}_4)_2$

a. Synthèse

Le complexe cuivrique est obtenu en mélangeant le ligand $\text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}$ avec 1.0 équivalent de $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_6$ dans le THF (Schéma 3.5). Le complexe précipite spontanément et est isolé avec un rendement de 92%.

Le complexe est analysé par spectrométrie de masse : $m/z = 1412.4$ pour $[\text{M}_{\text{C}_4\text{OH}} + \text{Cu}]^+$ (valeur calculée : 1412.6). La position *endo* (L_2) peut être occupée par la fonction alcool si le complexe est

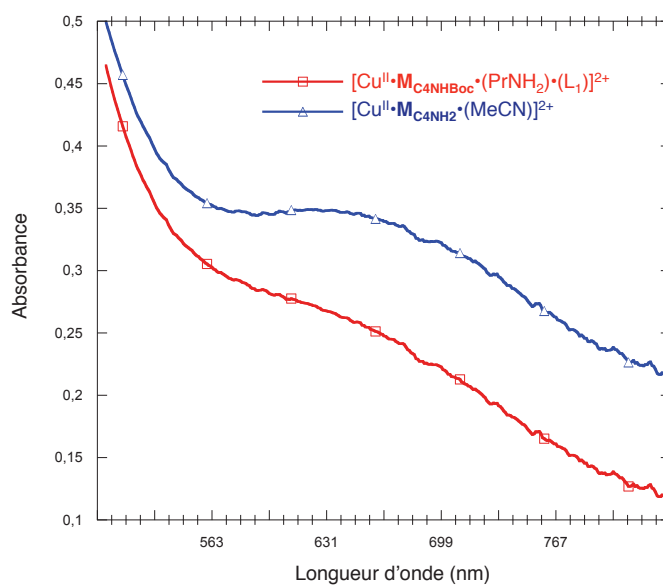


FIGURE 3.8 – Spectres UV-Vis en solution dans MeCN des complexes $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}} \cdot (\text{PrNH}_2) \cdot (\text{L}_1)]^{2+}$ (rouge) et $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2} \cdot (\text{MeCN})](\text{ClO}_4)_2$.

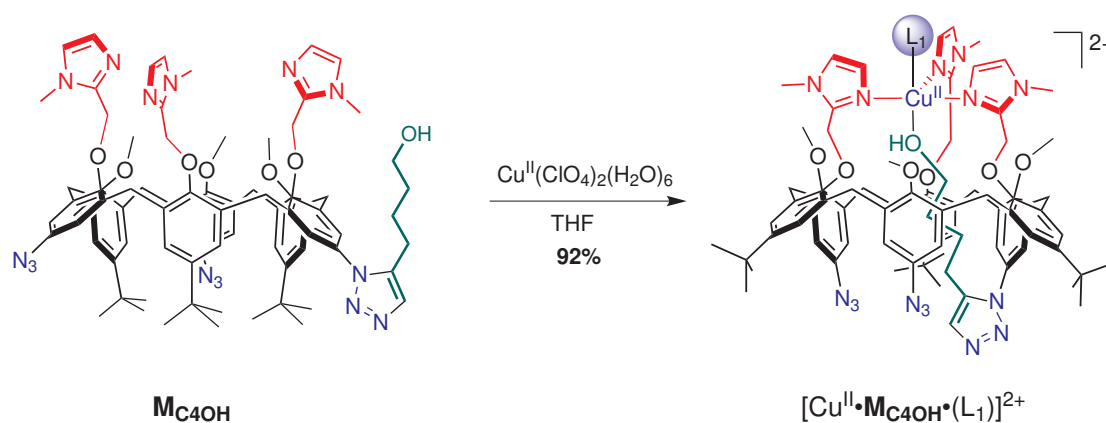


SCHÉMA 3.5 – Synthèse du complexe cuivrique $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}} \cdot (\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$ représenté auto-coordiné.

auto-coordiné, ou par H_2O . La position *trans-exo* (L_1) est nécessairement occupée par une molécule d'eau à l'issue de cette synthèse.

b. Étude dans CH_2Cl_2

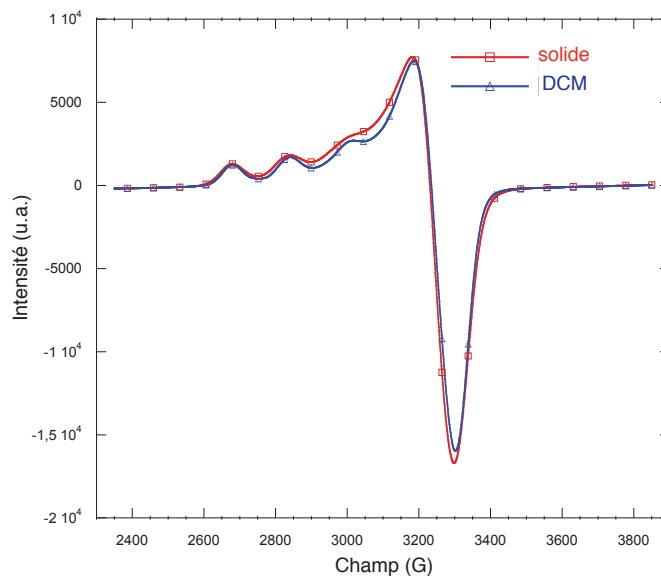


FIGURE 3.9 – Spectres RPE du complexe $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}} \cdot (\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$ solide (rouge) et en solution dans le DCM (bleu).

i. Complexe seul. Les spectres RPE du complexe solide et en solution dans CH_2Cl_2 ont été enregistrés (Figure 3.9). Les deux spectres sont très similaires, ce qui indique que le complexe est structuré à l'état solide. Les paramètres RPE sont les suivants : $g_{\perp} = 2.07$, $g_{\parallel} = 2.29$, $A_{\parallel} = 160$ G.

Ce sont donc les mêmes paramètres que le complexe de référence NHBoc avec deux molécules d'eau ou après ajout de *n*-butanol. Cette technique ne permet donc pas de déterminer si la conformation est endo ou exo. L'analyse par voltampérométrie cyclique (voir page 128) va permettre de prouver sans ambiguïté que la chaîne est effectivement auto-coordinée. De plus, par analogie avec le complexe zincique qui est auto-coordiné à 100% dans le solvant non coordonnant CDCl_3 , on peut supposer aisément que le complexe cuivrique est auto-coordiné dans CH_2Cl_2 .

ii. Ajout de *n*-PrNH₂. Après ajout de 3 équivalents de *n*-PrNH₂, une nouvelle espèce est caractérisée par RPE (Figure 3.10 - spectre bleu), et dont les paramètres sont : $g_{\perp} = 2.05$, $g_{\parallel} = 2.24$, $A_{\parallel} = 174$ G. Ce spectre présente donc des paramètres très proches du complexe de référence NHBoc après ajout de 3 équivalents de *n*-PrNH₂. Nous pouvons en déduire que la chaîne alcool auto-coordinée dans CH_2Cl_2 a été chassée par l'amine exogène.

iii. UV-Vis. Le spectre UV-Vis du complexe est enregistré dans le dichlorométhane à la concentration 2.5 mM (Figure 3.11 - spectre rouge). Le maximum d'absorption est à la longueur d'onde $\lambda_{\text{max}} = 648$ nm ($\epsilon_{\text{max}} = 136 \text{ cm}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{L}$). L'ajout de 2.0 équivalents de *n*-BuNH₂ (spectre bleu) conduit à un déplacement de la bande d'absorption à $\lambda_{\text{max}} = 594$ nm, ce qui prouve que l'amine a chassé la chaîne alcool de la cavité.

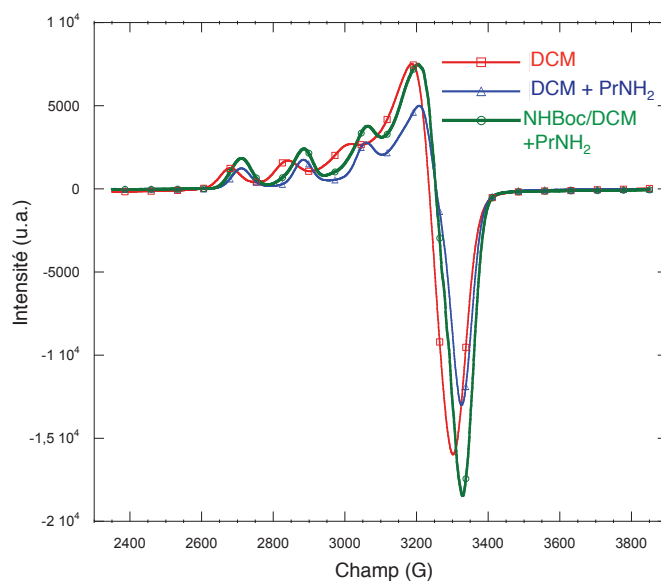


FIGURE 3.10 – Spectres RPE des complexes $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}} \cdot (\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$ en solution dans CH_2Cl_2 (rouge), du complexe $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}} \cdot (n\text{-PrNH}_2)](\text{ClO}_4)_2$ après ajout de $n\text{-PrNH}_2$ (bleu), et du complexe de référence $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}} \cdot (\text{PrNH}_2)_2](\text{ClO}_4)_2$ et en solution dans le DCM après ajout de $n\text{-PrNH}_2$ (vert).

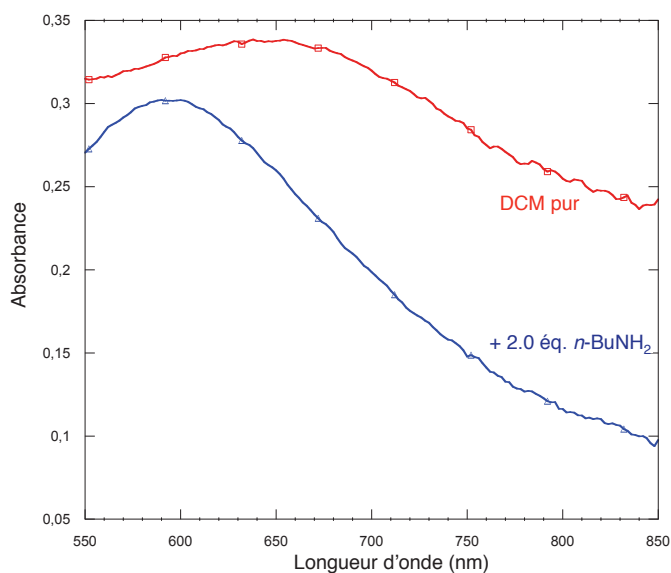


FIGURE 3.11 – Spectre UV-Vis du complexe $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}} \cdot (\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$ dans CH_2Cl_2 ($c = 2.5 \times 10^{-3}$ M) pur (rouge), et du complexe $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}} \cdot (n\text{-PrNH}_2) \cdot (\text{L}_1)](\text{ClO}_4)_2$ après ajout de 2.0 éq. de $n\text{-PrNH}_2$ (bleu).

c. Étude en présence de MeCN

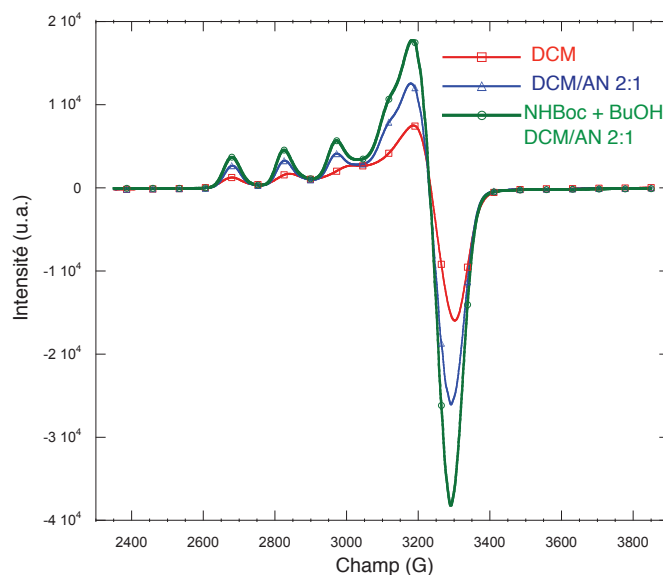


FIGURE 3.12 – Spectres RPE des complexes $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}} \cdot (\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$ en solution dans CH_2Cl_2 (rouge), du complexe $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}} \cdot (\text{MeCN})](\text{ClO}_4)_2$ dans un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$ 2:1 (bleu), et du complexe de référence $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}} \cdot (\text{L}_1) \cdot (\text{L}_2)](\text{ClO}_4)_2$ et en solution dans un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeCN}$ 2:1 après ajout de 10 équivalents de *n*-BuOH (vert).

L'ajout d'un volume de MeCN à une solution du complexe dans deux volumes de CH_2Cl_2 conduit en RPE à la signature d'une espèce unique (Figure 3.12 - spectre bleu) dont les paramètres sont les suivants : $g_{\perp} = 2.07$, $g_{\parallel} = 2.30$, $A_{\parallel} = 146$ G. Ces paramètres sont différents des paramètres du spectre dans CH_2Cl_2 pur, ce qui indique que l'acétonitrile joue un rôle et suggère sa complexation à l'ion cuivrique en position endo.

Cependant, ces paramètres RPE sont très similaires aux paramètres obtenus pour le complexe de référence NHBoc dans l'acétonitrile seul ou en présence de 30 équivalents de *n*-BuOH. En outre, le spectre UV du complexe à chaîne OH dans l'acétonitrile présente un maximum d'absorption vers 700 nm, soit sensiblement à la même longueur d'onde que le complexe de référence NHBoc seul ou en présence de 30 équivalents de *n*-BuOH.

Les données spectroscopiques dans l'acétonitrile ne permettent donc pas de conclure : le complexe à chaîne alcool peut être endo, exo ou en mélange de conformations. Pour mémoire, nous avons montré dans le chapitre précédent que le complexe zincique de $\text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}$ coexiste en mélange exo/endo en proportions 93:7. Cette analogie suggère que le complexe cuivrique pourrait être majoritairement exo dans l'acétonitrile.

Toutefois, on peut également noter que même en présence d'acétonitrile, l'ajout de *n*-propylamine déplace la chaîne alcool pour se coordiner à l'ion Cu^{2+} .

3.2.4 Conclusion sur la caractérisation des complexes cuivriques

Un récapitulatif des résultats obtenus sur les complexes cuivriques est présenté Schéma 3.6.

Nous avons montré que le complexe cuivrique de $\text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}$ est auto-coordiné (endo) dans toutes les conditions testées (dans CH_2Cl_2 et MeCN).

Grâce à un lien de coordination moins fort entre la fonction alcool et l'ion cuivrique, le complexe cuivrique de $\mathbf{M}_{\text{C}_4\text{OH}}$ peut présenter une conformation endo ou exo selon les conditions expérimentales. Ainsi, le complexe est endo dans CH_2Cl_2 pur et exo dans CH_2Cl_2 ou MeCN lorsque 2-3 équivalents d'une amine primaire sont présents. En revanche, nous n'avons pas pu déterminer sa conformation avec certitude en solution dans MeCN pur.

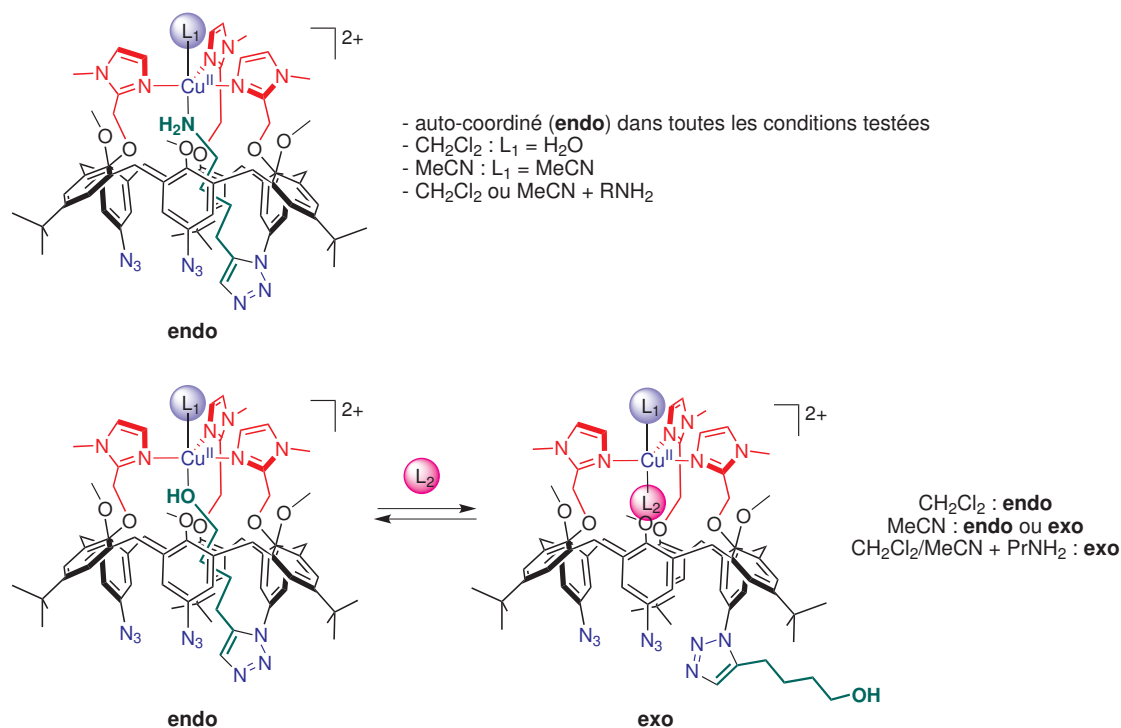


SCHÉMA 3.6 – Récapitulatif des conformations des complexes cuivriques monofonctionnalisés en présence de différents ligands compétiteurs.

3.3 Complexes cuivreux des calix[6]arènes monofonctionnalisés

Les études menées précédemment au laboratoire [22] montrent que le complexe entre l'ion Cu^+ et le calix[6]arènes $\mathbf{X}_6\text{Me}_3\text{Imme}_3$ peut présenter deux géométries. Lorsque le complexe est seul en solution dans CH_2Cl_2 , l'ion Cu^+ est coordonné par deux bras imidazole et se trouve dans un environnement linéaire. L'ion métallique « danse » entre les trois positions possibles au petit col du calixarène (Schéma 3.7). En revanche, en présence d'un ligand L_2 π -accepteur (CO et dans une moindre mesure MeCN), l'ion cuivreux est alors tétracoordiné (tétraédrique) et la structure se rigidifie considérablement [23].

Nous avons également synthétisé les complexes cuivreux des calix[6]arènes monofonctionnalisés et cherché à déterminer leur conformation endo ou exo en présence de différents ligands compétiteurs (Figure 3.13). Ces complexes sont diamagnétiques et peuvent donc être analysés par RMN.

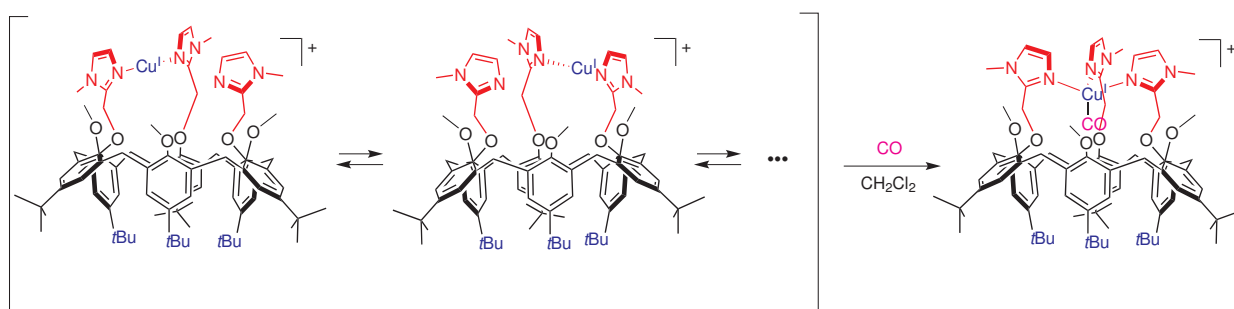


SCHÉMA 3.7 – En l'absence de CO, le complexe $[Cu^I \cdot X_6Imme]^+$ est en géométrie di-coordinée linéaire entre deux noyaux imidazole. L'ajout de CO conduit à une géométrie tétraédrique et diminue considérablement la mobilité de la structure.

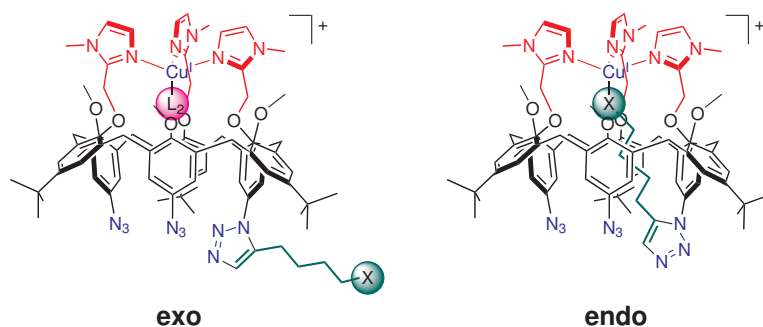


FIGURE 3.13 – Les conformations endo et exo des complexes cuivreux des calix[6]arènes monofonctionnalisés ($X = OH$ ou NH_2). Un ligand exogène L_2 peut venir compléter la sphère de coordination du cuivre.

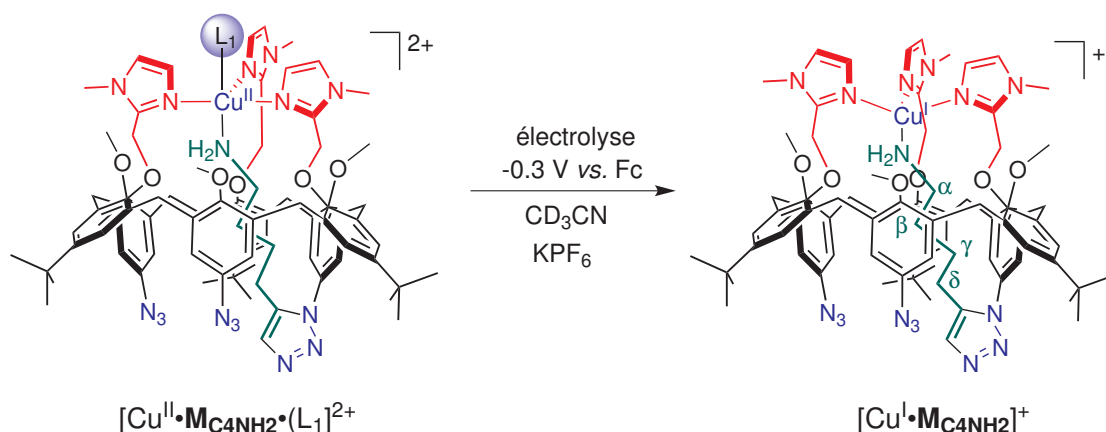


SCHÉMA 3.8 – Synthèse du complexe cuivreux $[Cu^I \cdot M_{C_4NH_2}]^+$ par électrolyse du complexe $[Cu^{II} \cdot M_{C_4NH_2} \cdot (H_2O)](ClO_4)_2$ dans CD_3CN en présence du sel de fond KPF_6 .

3.3.1 Complexe chaîne amine $[\text{Cu}^{\text{I}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}]^+$

Le complexe $[\text{Cu}^{\text{I}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}]^+$ a été synthétisé par électrolyse d'une solution du complexe cuivrique correspondant dans CD_3CN en présence du sel de fond KPF_6 (Schéma 3.8) puis un spectre RMN de la solution a été enregistré et comparé au spectre du complexe zincique correspondant (Figure 3.14).³

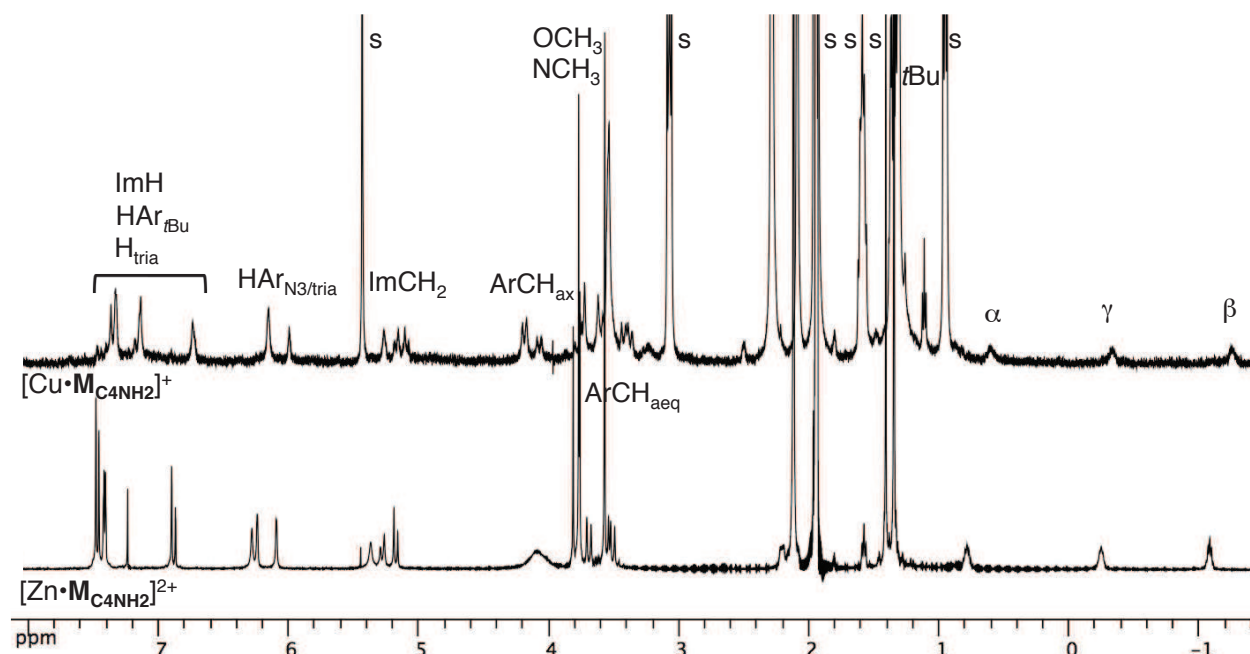


FIGURE 3.14 – Spectres RMN (CD_3CN , 500 MHz) : $[\text{Zn}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}]^{2+}$ (300 K, bas) et du complexe $[\text{Cu}^{\text{I}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}]^+$ après électrolyse (284 K, haut). s = solvant résiduel ou sel de fond résiduel (MeCN , DCM , NBu_4PF_6). Les groupes méthylène sont notés α , β , γ et δ à partir du groupe NH_2 .

Le spectre RMN ^1H dans l'acétonitrile est très fin et révèle la présence d'une unique espèce de symétrie C_s très similaire à la signature du complexe zincique $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$. Les résonances à champ fort indiquent que la chaîne amine se trouve en position endo, coordonnée à l'ion Cu^+ . Par ailleurs, la présence d'un unique singulet d'intégration 3H à 6.74 ppm pour le proton ImH indique que les trois noyaux imidazole sont coordonnés à l'ion métallique. L'ion Cu^+ se trouve donc tétracoordiné dans un environnement tétraédrique. Le complexe cuivreux du ligand amine est donc auto-coordiné dans MeCN . À plus forte raison, il le sera également dans un solvant non coordonnant comme CH_2Cl_2 .

3.3.2 Complexe chaîne alcool $[\text{Cu}^{\text{I}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{PF}_6)$

a. Synthèse

Le complexe cuivreux est synthétisé en mélangeant sous atmosphère inerte 1.0 équivalent de ligand $\text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}$ avec 1.0 équivalent de complexe précurseur $\text{Cu}^{\text{I}}(\text{CH}_3\text{CN})_4(\text{PF}_6)$ dans un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ 1:1 et isolé après évaporation des solvants.

3. Ces expériences ont été réalisées à Brest par Dr. Nicolas Le Poul.

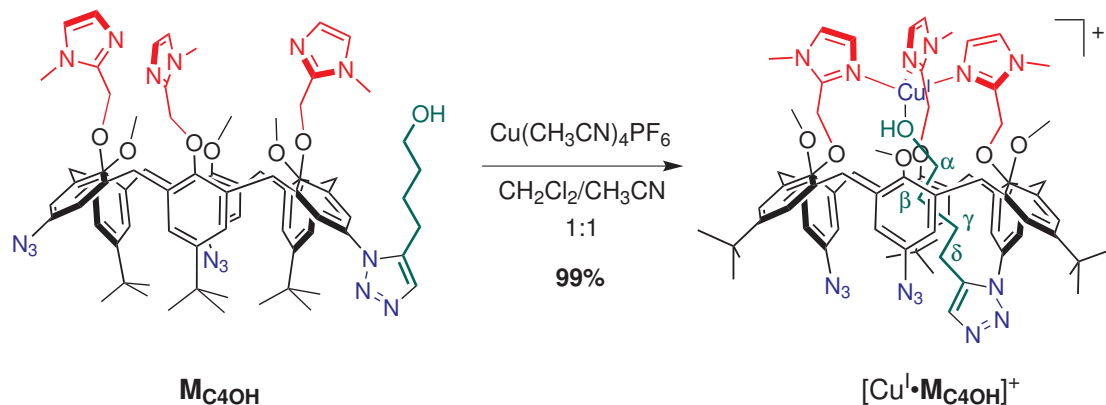


SCHÉMA 3.9 – Synthèse du complexe cuivreux $[\text{Cu}^{\text{I}} \cdot \text{M}_{\text{C4OH}}](\text{PF}_6)$ à partir du ligand M_{C4OH} .

b. Étude dans CD_2Cl_2

i. Complexe seul. Le complexe a été redissous dans CD_2Cl_2 . Le spectre RMN est très large à 300 K (Figure 3.15 - bas) mais on peut distinguer deux résonances extrêmement larges à 0.3 et -0.5 ppm, correspondant aux méthylènes de la chaîne alcool encapsulée. La signature observée à 300 K met en évidence un échange entre les conformations exo et endo dont le temps caractéristique est proche de celui de l'expérience RMN. Cela est aussi démontré par les déplacements chimiques des protons β et γ qui se trouvent dans une situation intermédiaire entre les déplacements d'une chaîne libre et ceux d'une chaîne endo.

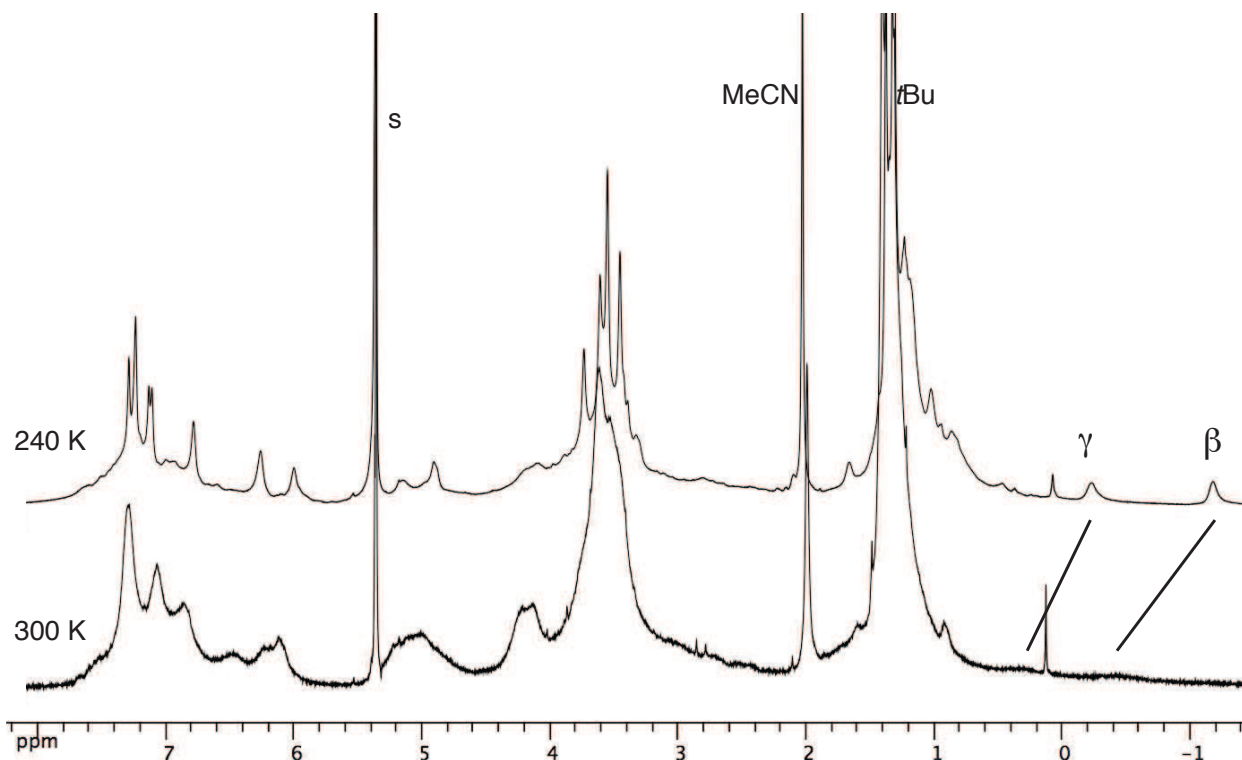


FIGURE 3.15 – Spectres RMN (CD_2Cl_2 , 500 MHz) du complexe $[\text{Cu}^{\text{I}} \cdot \text{M}_{\text{C4OH}}](\text{PF}_6)$ à 300 K (bas), et à 240 K (haut). s = solvant résiduel.

Afin de mettre plus clairement en évidence ce phénomène, nous avons enregistré un spectre à 240 K (Figure 3.15 - haut). À cette température, le spectre s'affine et on peut voir très clairement apparaître la signature d'une espèce de symétrie C_s dont deux résonances sont blindées à -0.24 et -1.20 ppm, correspondant à la chaîne alcool encapsulée, donc à la conformation endo. La présence de résonances très larges en plus des résonances assez résolues de l'espèce endo laisse supposer la présence du conformère exo également. Ainsi, à 240 K, l'échange endo \rightleftharpoons exo est lent à l'échelle de temps RMN et on distingue les deux espèces.

La signature C_s de l'espèce endo, ainsi que l'absence de plusieurs résonances pour le proton ImH suggèrent que l'ion cuivreux est tétracoordiné (trois imidazole + ROH), dans un environnement tétraédrique. En revanche, la largeur des signatures de l'espèce exo suppose pour l'ion cuivreux une géométrie dicoordinée linéaire où Cu^+ « danse » entre les trois bras imidazole [24] (Schéma 3.10).

Abaisser la température à 240 K permet de ralentir l'échange endo \rightleftharpoons exo mais déplace également cet équilibre : d'après l'intégration des résonances à champ fort, l'espèce endo est favorisée à 240 K, ce qui est cohérent car on attend que la coordination de l'alcool à l'ion cuivreux soit enthalpiquement favorisée. Nous avons donc clairement mis en évidence l'équilibre entre les conformations endo et exo du complexe $[\text{Cu}^{\text{I}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{PF}_6)$ dans CD_2Cl_2 (Schéma 3.10).

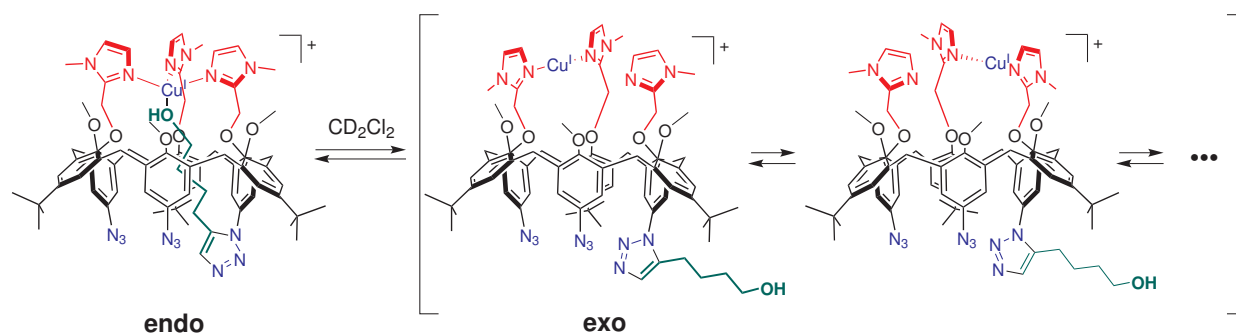


SCHÉMA 3.10 – Équilibre entre les conformations endo et exo du complexe $[\text{Cu}^{\text{I}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{PF}_6)$ dans CD_2Cl_2 .

La présence du conformère endo est remarquable et souligne une fois de plus la force de l'auto-coordination car la coordination d'un alcool (ligand dur) à un centre cuivreux (métal mou) est rare et n'a jamais été observée sur les complexes entonnoirs cuivreux avec un alcool exogène.

ii. Ajout de CO. Nous avons ensuite fait buller du monoxyde de carbone dans la solution de complexe $[\text{Cu}^{\text{I}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{PF}_6)$ dans CD_2Cl_2 . Le spectre RMN ^1H (Figure 3.16) est très fin à 300 K et indique la présence d'une espèce unique de symétrie C_s . La coordination de CO a été mise en évidence par infra-rouge. La bande d'absorption du monoxyde de carbone coordonné à 2110 cm^{-1} est superposée à la bande d'élongation des groupes N_3 et en augmente l'intensité par rapport au complexe avant bullage. De plus, la chaîne alcool a été identifiée comme étant en position exo par une expérience COSY. L'ion cuivreux se trouve alors dans un environnement tétracoordiné avec les trois groupes imidazole et CO. L'ajout de ce ligand compétiteur permet alors de chasser quantitativement la chaîne alcool de la cavité.

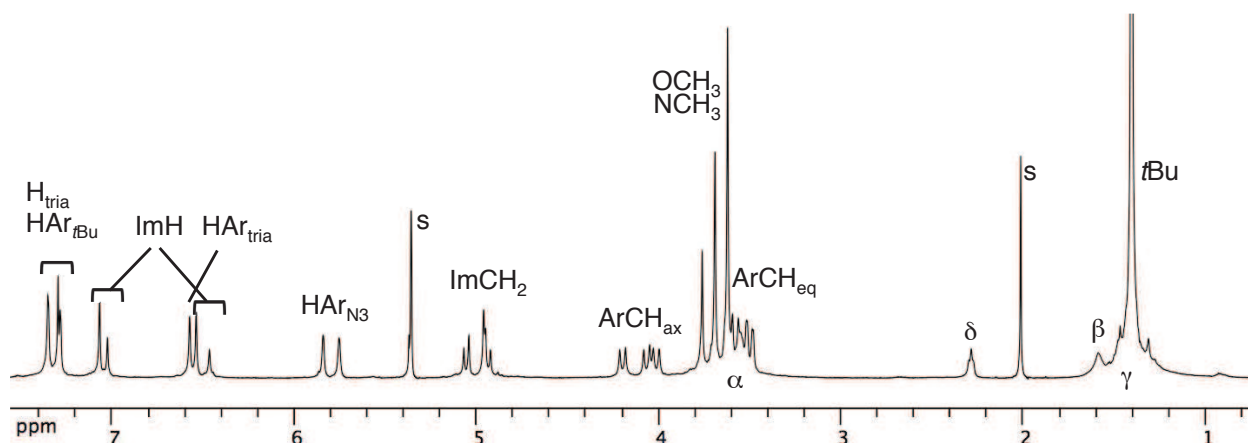


FIGURE 3.16 – Spectres RMN (CD_2Cl_2 , 500 MHz, 300 K) du complexe $[\text{Cu}^{\text{I}}\cdot\text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}\cdot(\text{CO})](\text{PF}_6)$ à 300 K. s = solvant résiduel.

iii. Ajout de $n\text{-BuNH}_2$. La n -butylamine a été ajoutée à 240 K à une solution sous argon du complexe $[\text{Cu}^{\text{I}}\cdot\text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{PF}_6)$ dans CD_2Cl_2 par aliquots de 0.2 équivalents.⁴ Il est difficile de suivre l'ajout à 300 K car à cette température l'échange est plus rapide et conduit à des résonances plus larges. De plus à 240 K, la conformation endo est majoritaire et il est plus facile de suivre le déplacement de la chaîne alcool par l'amine. Le dosage est suivi par RMN ^1H à 240 K (Figure 3.17) en regardant la zone des champs forts.

Initialement (0 éq.), la cavité est partiellement occupée par la chaîne alcool coordonnée. À partir de 0.6 équivalents ajoutés, un couple de résonances apparaît à -0.38 et -1.14 ppm, ce qui atteste de la coordination de $n\text{-BuNH}_2$ dont les groupes méthylène centraux conduisent à deux résonances dans la zone des champs forts (Figure 3.17 - flèches rouges). À 0.8 équivalents, un deuxième couple de résonances apparaît à -0.50 et -1.32 ppm (flèches bleues), ce qui suggère la formation d'un deuxième complexe d'inclusion avec $n\text{-BuNH}_2$. L'intensité de ces deuxièmes résonances croît avec les ajouts supplémentaires d'amine, au détriment des résonances du complexe auto-coordiné initial qui diminue. De façon intéressante, on peut noter qu'à 2 équivalents ajoutés, il reste du complexe alcool auto-coordiné et l'intégration de l'ensemble des signaux à champ fort par rapport au reste du spectre indique que le complexe cavité vide existe également.

Cette étude montre qu'à 240 K la n -butylamine est partiellement encapsulée dans la cavité et se coordine à l'ion Cu^+ . Le suivi de ce dosage est difficile⁵ mais il suggère la formation de deux nouvelles espèces qui n'ont pas pu être identifiées avec des expériences RMN 2D. Afin de mieux comprendre ce phénomène, nous avons également étudié l'encapsulation de $n\text{-BuNH}_2$ dans le complexe cuivreux de référence NHBoc.

iv. Contrôle : ajout de $n\text{-BuNH}_2$ au complexe cuivreux NHBoc. Nous avons ajouté progressivement $n\text{-BuNH}_2$ au complexe cuivreux $[\text{Cu}^{\text{I}}\cdot\text{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}](\text{PF}_6)$ en solution sous argon dans CD_2Cl_2 et analysé les mélanges par RMN à 240 K. Les spectres RMN sont très larges et complexes,

4. Il est important que le milieu soit dépourvu d'oxygène lorsqu'on ajoute l'amine car l'ion cuivreux s'oxyde très facilement lorsque le milieu devient basique.

5. De plus à cette température, la dynamique de l'invasion hélicoïdale des bras imidazole autour de l'ion cuivreux est figée à l'échelle de temps RMN.

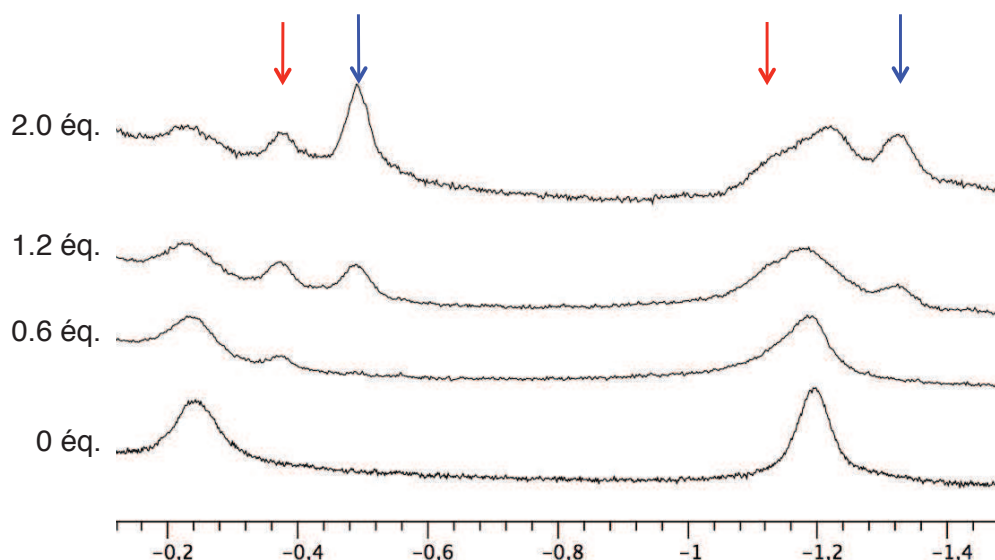


FIGURE 3.17 – Zoom sur la zone des champs forts des spectres RMN (CD_2Cl_2 , 500 MHz, 240 K) du complexe $[\text{Cu}^{\text{I}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{PF}_6)$ avec ajouts graduels de $n\text{-BuNH}_2$. Les flèches rouges indique le couple de résonances du premier complexe d’inclusion, les flèches bleues indiquent le couple de résonances du deuxième.

même à basse température. Nous évaluons alors l’encapsulation de l’amine à l’aide des résonances à champ fort du complexe d’inclusion (Figure 3.18).

À 0.5 équivalents ajoutés, l’apparition des résonances à -0.37 et -1.14 ppm pour les résonances des méthylènes β et γ de l’amine encapsulée suggère la formation d’un premier complexe d’inclusion majoritaire. À 1 équivalent ajouté, les résonances à -0.50, -1.23 et -1.33 ppm attestent de la formation d’un deuxième complexe d’inclusion. Le système est saturé entre 1 et 1.5 équivalents d’amine ajoutés et les deux complexes d’inclusion semblent coexister en quantités comparables. Ainsi, le phénomène observé avec le complexe à chaîne alcool est également observé pour le complexe de référence à chaîne NHBoc. Les deux complexes n’ont pas pu être identifiés avec certitude. On peut imaginer qu’ils présentent des conformations différentes. Par exemple, une unité aromatique anisole pourrait se retourner, conduisant à une conformation cône partiel. Par analogie avec les complexes cuivriques, on peut aussi proposer l’interaction d’une deuxième molécule de n -butylamine avec l’ion cuivreux en position trans-exo pour conduire à un ion métallique pentacoordiné. Une telle géométrie est rare pour un ion Cu^{I} et n’a encore jamais été observée avec les complexes entonnoirs mais n’est pas inenvisageable (des exemples de complexes cuivreux pentacoordinés ont été décrits [25]).

c. Étude dans MeCN

i. Complexe seul. Le complexe $[\text{Cu}^{\text{I}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{PF}_6)$ a également été étudié en solution dans CD_3CN à différentes températures (Figure 3.19). À 300 K, le spectre est assez fin et est caractéristique d’une espèce de symétrie C_s bien structurée. Les résonances de la chaîne alcool en position exo ont été attribuées grâce à une expérience COSY. À cette température, il n’y a aucune trace du composé endo sur le spectre RMN. Ceci suggère une structure tétracoordinée majoritaire pour l’ion cuivreux : trois groupes imidazole et une molécule d’acétonitrile coordonnée dans la cavité.

En refroidissant à 260 K puis 240 K, nous n’avons pas vu apparaître de résonances à champ fort,

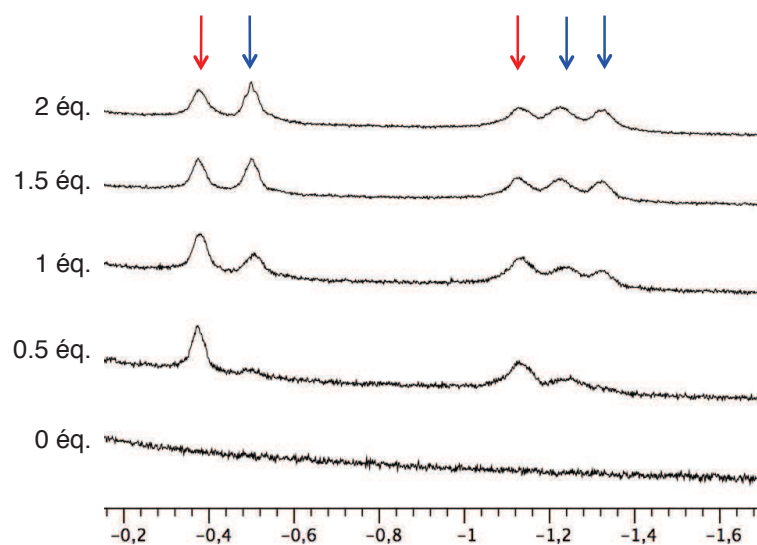


FIGURE 3.18 – Portion de spectre RMN dans la zone des champs forts (CD_2Cl_2 , 500 MHz, 240 K) obtenus lors du dosage du complexe cuivreux $[\text{Cu}^{\text{I}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}](\text{PF}_6)$ par $n\text{-BuNH}_2$ (de 0 à 2 équivalents).

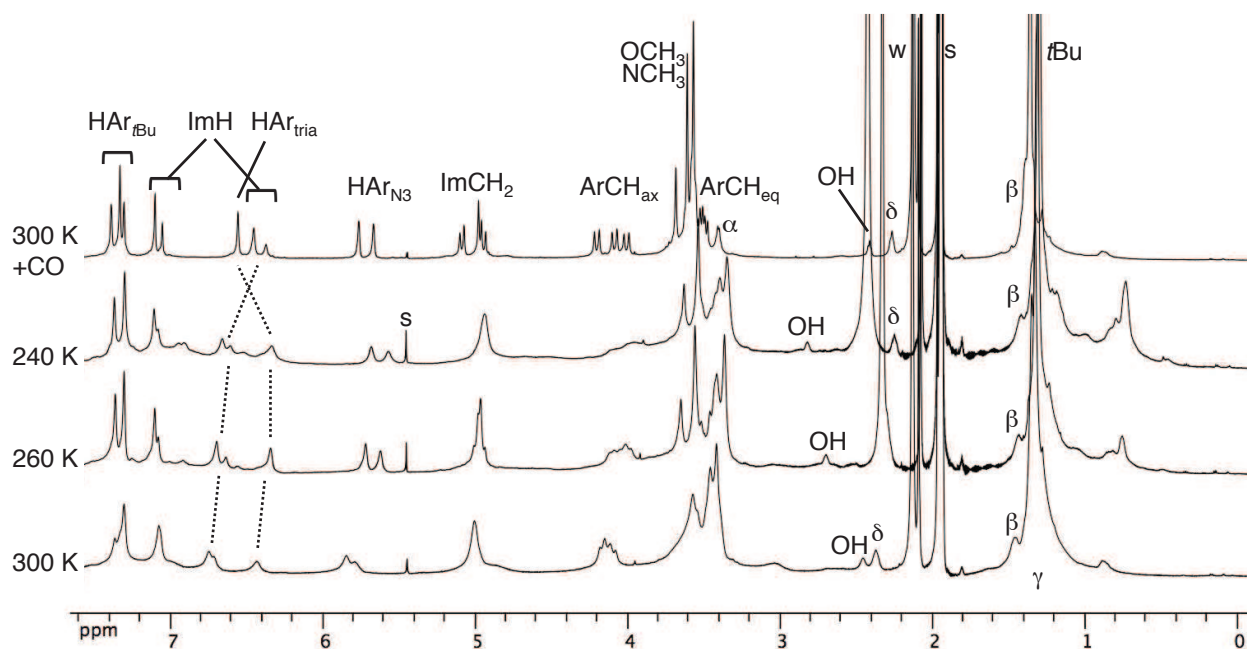


FIGURE 3.19 – RMN (CD_3CN , 500 MHz) du complexe $[\text{Cu}^{\text{I}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{PF}_6)$ à 300 K, 260 K et 240 K, puis à 300 K après bullage de CO.

ce qui indique que même à basse température, le complexe reste exclusivement en conformation exo et la chaîne alcool ne déplace pas la molécule d'acétonitrile. C'est à 260 K que le spectre est le plus fin. En effet, à 240 K les résonances des protons ImCH_2 , HAr_{tria} , ImH et ArCH_{ax} sont élargies. Ceci suggère que l'inversion hélicoïdale au niveau des bras imidazole est ralentie, sans pour autant être figée à l'échelle de temps RMN.

En refroidissant, on peut également voir apparaître des résonances minoritaires à 0.8, 6.5 et 6.9 ppm, indiquant la présence d'une espèce minoritaire favorisée à basse température. Cette espèce n'a pas été identifiée mais il pourrait s'agir d'une espèce dimérique.

De façon intéressante, le spectre est assez fin à 300 K et indique la présence d'une espèce bien structurée que l'on attribue au complexe d'inclusion avec l'acétonitrile $[\text{Cu}^{\text{I}}\cdot\text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}\cdot(\text{MeCN})](\text{PF}_6)$ alors que dans le cas du calix[6]arène $\text{X}_6\text{Me}_3\text{Imme}_3$ (possédant six groupes *t*Bu au grand col) le spectre du complexe cuivreux dans MeCN est très large à 300 K, suggérant que l'inclusion de MeCN n'a pas lieu [22].

Notre équipe a montré par ITC (Isothermal Titration Calorimetry) que la complexation d'un ion métallique à un calix[6]arène tris-imidazole dans MeCN est défavorisée lorsque les groupes *t*Bu des unités anisole sont substitués par des groupes plus petits (NO_2 , NH_2), et que ce phénomène est d'origine principalement entropique [26]. En effet, la substitution par des groupes plus petits augmente le nombre de degrés de liberté du ligand libre, ce qui conduit à un plus fort coût entropique lorsque la complexation de l'ion métallique fige la structure.

Par ailleurs, cette étude prouve que la complexation d'un ion Zn^{2+} est plus favorable pour un composé dont trois groupes *t*Bu du grand col ont été substitués par trois groupes triazole. L'expérience réalisée ici avec le complexe cuivreux d'un calixarène fonctionnalisé avec un seul groupe triazole souligne l'importance de ce noyau vis-à-vis de la complexation d'un ion métallique : il semble qu'un seul noyau triazole soit suffisant pour favoriser la formation du complexe avec l'acétonitrile.

ii. Ajout de CO. Nous avons également fait buller du monoxyde de carbone dans la solution de complexe $[\text{Cu}^{\text{I}}\cdot\text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{PF}_6)$ dans CD_3CN et nous avons enregistré un spectre RMN à 300 K (Figure 3.19 - haut). Le spectre obtenu est très similaire à celui obtenu dans CD_2Cl_2 . La molécule d'acétonitrile est donc quantitativement chassée par CO, formant le complexe $[\text{Cu}^{\text{I}}\cdot\text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}\cdot(\text{CO})](\text{PF}_6)$.

d. Conclusion pour le complexe $[\text{Cu}^{\text{I}}\cdot\text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{PF}_6)$

Dans le dichlorométhane, le complexe cuivreux avec le ligand alcool est en équilibre entre les conformations endo et exo. La conformation endo est favorisée à basse température. L'ajout de *n*-butylamine conduit à son encapsulation partielle à 240 K, au détriment du conformère endo. Cependant, même en présence d'un excès d'amine (2 équivalents), une partie du complexe reste sous la forme auto-coordinée endo. Par ailleurs, l'ajout de monoxyde de carbone chasse la chaîne alcool coordonnée pour conduire à la formation quantitative du complexe carbonyl.

Dans l'acétonitrile, le complexe cuivreux est exclusivement en conformation exo, et une molécule d'acétonitrile est coordonnée à l'ion métallique dans la cavité. L'ajout de monoxyde de carbone chasse quantitativement la molécule d'acétonitrile pour conduire au complexe carbonyl.

3.4 Mise en mouvement du bilboquet électrochimique

Après avoir déterminé la conformation des complexes cuivreux et cuivriques en présence de différents ligands exogènes, nous avons étudié ces complexes par voltampérométrie cyclique. Ces expériences ont été effectuées par Yohann Hériot et Nicolas Le Poul au Laboratoire de Chimie, Électrochimie Moléculaires et Chimie Analytique (Université de Bretagne Occidentale) dirigé par Yves Le Mest.

Les voltammogrammes ont été enregistrés en utilisant une électrode de travail en carbone vitreux et un sel de fond NBu_4PF_6 à la concentration 0.1 M. Les potentiels sont mesurés par rapport à une électrode de référence ferrocénium/ferrocène (Fc).

Le tableau 3.2 suivant rassemble les résultats des expériences d'électrochimie.

	MeCN	CH_2Cl_2	CH_2Cl_2 avec CO	CH_2Cl_2 avec $n\text{-BuNH}_2$
X = NHBoc	$E^{\circ'} = -0.01 \text{ V}$ $\Delta E = 205 \text{ mV}$	$E_{\text{pa}} \approx 0.8 \text{ V}$ $E_{\text{pc}} \approx -0.8 \text{ V}$		$E^{\circ'} = -0.15 \text{ V}$ $\Delta E = 450 \text{ mV}$
X = NH₂	$E^{\circ'} = -0.13 \text{ V}$ $\Delta E = 120 \text{ mV}$	$E^{\circ'} = -0.08 \text{ V}$ $\Delta E = 140 \text{ mV}$	$E^{\circ'} = -0.08 \text{ V}$ $\Delta E = 140 \text{ mV}$	
X = OH	$E^{\circ'} = 0.01 \text{ V}$ $\Delta E = 320 \text{ mV}$	$E^{\circ'} = 0.15 \text{ V}$ $\Delta E = 100 \text{ mV}$	$E_{\text{pa}} \approx 0.95 \text{ V}$ $E_{\text{pc}} = 0.15 \text{ V}$	$E_{\text{pa}} = 0.27 \text{ V}$ $E_{\text{pc}} = -0.22 \text{ V}$

TABLEAU 3.2 – Potentiels mesurés lors des expériences de voltampérométrie cyclique. Dans le cas des systèmes irréversibles, les potentiels des vagues anodiques (E_{pa}) et cathodiques (E_{pc}) sont indiqués. Dans le cas des systèmes quasi-réversibles, le potentiel $E^{\circ'}$, demi somme de E_{pa} et E_{pc} , ainsi que la différence de potentiel ($E_{\text{pa}} - E_{\text{pc}}$) sont indiqués. Les potentiels sont mesurés par rapport à une électrode de référence ferrocénium/ferrocène.

3.4.1 Choix du solvant d'étude

Nous avons étudié les complexes dans l'acétonitrile et dans le dichlorométhane. Nous nous sommes demandés quel solvant était le plus intéressant en vue de réaliser un mouvement de type bilboquet.

a. Voltammogrammes du complexe de référence $[\text{Cu}^{\text{II}}\cdot\text{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}](\text{ClO}_4)_2$ dans CH_2Cl_2 et dans MeCN

i. **Dans CH_2Cl_2 .** Le voltammogramme du complexe de référence $[\text{Cu}^{\text{II}}\cdot\text{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}](\text{ClO}_4)_2$ a tout d'abord été enregistré dans CH_2Cl_2 à la vitesse de balayage $v = 0.1 \text{ V/s}$ (Figure 3.20 - courbe bleue). Le voltammogramme est irréversible et les pics d'oxydation ($E_{\text{pa}} \approx 0.8 \text{ V}$) et de réduction ($E_{\text{pc}} \approx -0.8 \text{ V}$) sont très larges.

En effet, dans CH_2Cl_2 le complexe de Cu^{II} est pentacoordiné (géométrie PBC) avec deux molécules d'eau coordinées et le complexe de Cu^{I} est dicoordiné linéaire fluctuant entre les bras imidazole. La réduction du complexe cuivrique conduit à l'éjection des ligands $\text{L}_1 = \text{L}_2 = \text{H}_2\text{O}$ et d'un bras imidazole (Figure 3.20 - droite, cadre bleu). Réciproquement, l'oxydation du complexe cuivreux nécessite la recoordination des deux molécules d'eau. Les deux réactions électrochimiques nécessitent donc une grande réorganisation de la première sphère de coordination du cuivre. De plus, nous

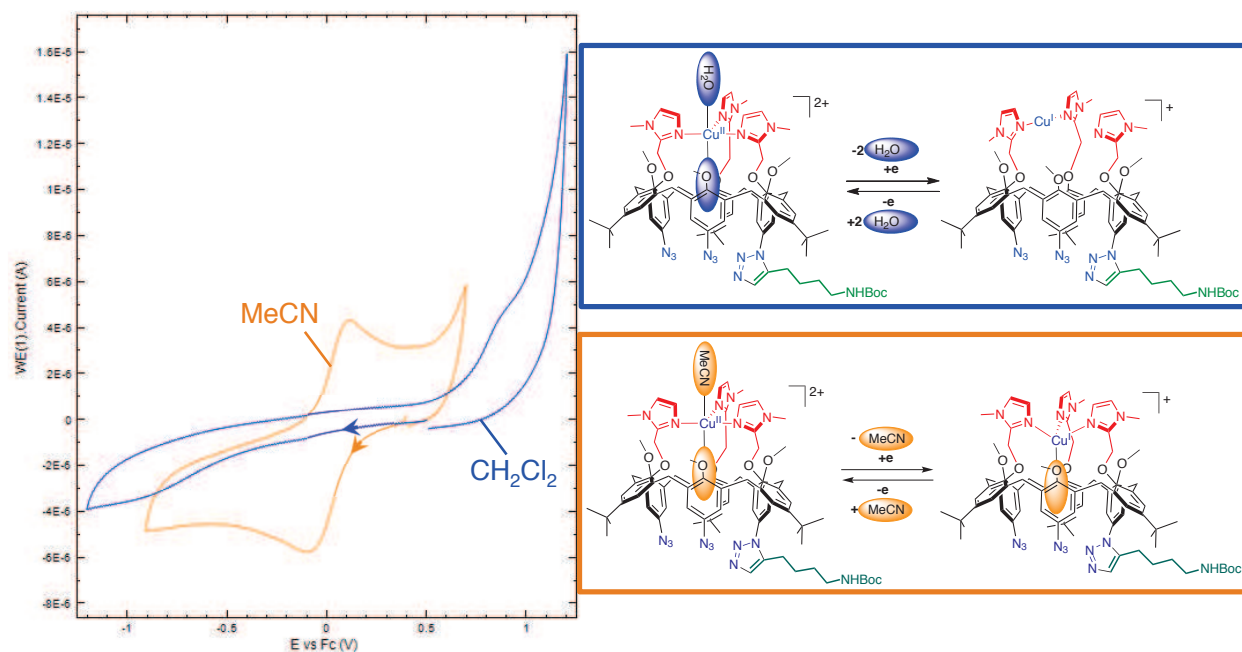


FIGURE 3.20 – Gauche : voltammogrammes du complexe $[\text{Cu}^{\text{II}}\cdot\text{M}_{\text{C}_4\text{X}}](\text{ClO}_4)_2$ (1 mM), $\text{X} = \text{NHBoc}$, à 0.1 V/s dans CH_2Cl_2 (bleu) et MeCN (orange). Droite : mécanismes des réactions électrochimiques dans MeCN (orange, $\text{L}_1 = \text{L}_2 = \text{MeCN}$) ou dans CH_2Cl_2 (bleu, $\text{L}_1 = \text{L}_2 = \text{H}_2\text{O}$).

avons travaillé en milieu très sec.⁶ Dans ces conditions, les deux évènements redox sont très lents à l'échelle de temps électrochimique, ce qui rend le système irréversible.

Ce comportement redox est très similaire au comportement des complexes cuivriques d'autres ligands calix[6]arène tris-imidazole dans le même solvant [27, 28].

ii. Dans MeCN. Le voltammogramme a également été enregistré dans l'acétonitrile (Figure 3.20 - courbe orange). Dans ce cas, le système est quasi-réversible au potentiel $E^{\circ'} = -0.01 \text{ V}$,⁷ $\Delta E = 205 \text{ mV}$ et les pics d'oxydation et de réduction sont bien définis.

Nous avons montré dans la première partie de ce chapitre que dans l'acétonitrile, le complexe cuivrique du ligand à chaîne NHBoc avait une molécule d'acétonitrile coordonnée dans la cavité. Par ailleurs, nous avons montré que dans ce solvant le complexe cuivreux du ligand à chaîne OH était exclusivement en conformation *exo* et coordonnait également une molécule d'acétonitrile en position *endo*. À plus forte raison, nous pouvons avancer que le complexe cuivreux du ligand à chaîne NHBoc coordonne également une molécule d'acétonitrile dans sa cavité.

Dans MeCN, les réactions électrochimiques ne mettent en jeu que le relargage et la recomplexation du ligand en position *trans-exo* L_1 , dont le site est très labile et occupé par une molécule de solvant (MeCN). La réorganisation de la première sphère de coordination du cuivre, entre l'état +II pentacoordiné (PBC) et l'état +I tétracoordiné (tétraédrique) est nettement plus faible. Dans ces conditions, le voltammogramme ne permet d'observer qu'un macro-système très rapide (Figure 3.20 - droite, cadre orange), ce qui explique la quasi-réversibilité du système.

Un comportement quasi-réversible avait déjà été observé avec les calix[6]arènes dont le petit col

6. Dichlorométhane utilisé « extra dry » ($\text{H}_2\text{O} < 30 \text{ ppm}$) ; manipulation en boîte à gants ($\text{H}_2\text{O} < 1 \text{ ppm}$).

7. $E^{\circ'} = \frac{1}{2}(E_{\text{pa}} + E_{\text{pc}})$

est plus encombré, soit en substituant les groupes méthoxy par des groupes *Oi*Bu, soit en substituant les groupes méthylimidazole par des groupes éthylimidazole [27] (Figure 3.21).

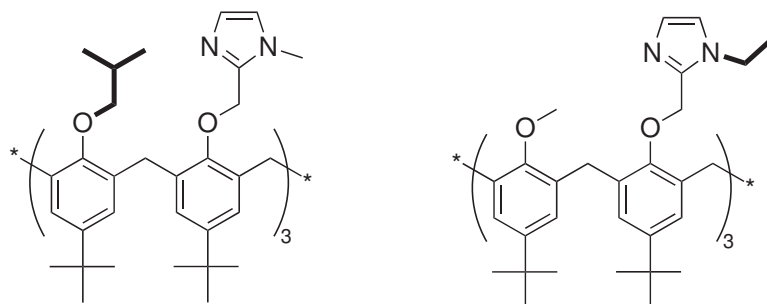


FIGURE 3.21 – Calix[6]arènes avec petit col encombré : leurs complexes de cuivre donnent des voltammogrammes réversibles dans MeCN.

Toutefois, ce comportement quasi-réversible n'avait pas été observé avec les complexes de cuivre du calix[6]arène **X₆Me₃Imme₃**, dont les voltammogrammes cycliques sont totalement irréversibles dans MeCN [27]. Cela met une nouvelle fois en évidence l'importance de la substitution du grand col sur les propriétés de coordination des ligands.

b. Voltammogrammes des complexes amine et alcool dans MeCN

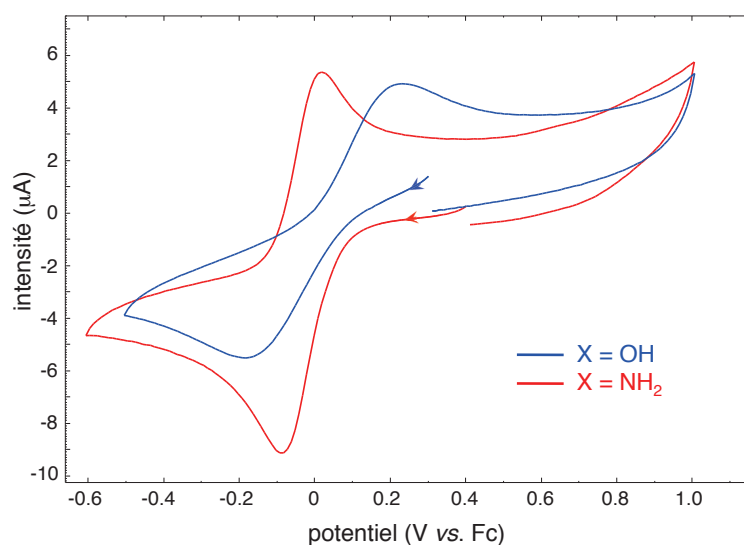


FIGURE 3.22 – Voltammogrammes des complexes $[\text{Cu}^{\text{II}}\cdot\text{M}_{\text{C}_4\text{X}}](\text{ClO}_4)_2$ ($\text{X} = \text{OH}$ ou NH_2) à 0.1 V/s dans MeCN.

Les deux voltammogrammes dans MeCN des complexes amine et alcool $[\text{Cu}^{\text{II}}\cdot\text{M}_{\text{C}_4\text{X}}](\text{ClO}_4)_2$ ($\text{X} = \text{OH}$ ou NH_2) ont été enregistrés (Figure 3.22).

i. Chaîne amine. Pour $\text{X} = \text{NH}_2$, $E^{\circ'} = -0.13$ V et $\Delta E = 120$ mV. Le système est alors quasi-réversible, ce qui suggère qu'il n'y a pas décooordination du ligand en position endo lors de la réduction ou de l'oxydation. L'abaissement du potentiel $E^{\circ'}$ est cohérent avec la coordination de la

fonction amine, fort σ -donneur, qui stabilise l'état Cu^{II} . Par ailleurs, nous avons démontré que les complexes cuivreux et cuivrique du ligand à chaîne amine sont auto-coordinés. Le mécanisme de la réduction se limite donc au relargage du ligand labile $\text{L}_1 = \text{MeCN}$ et à l'injection d'un électron au système. De même, le mécanisme de l'oxydation se fait par re-coordination de L_1 et perte d'un électron. Cette faible réorganisation géométrique du système est responsable de la réversibilité du système.

Cette expérience ne permet pas de proposer un mécanisme : le transfert électronique peut être découplé de la coordination/décoordination de L_1 (Schéma 3.11 - schéma carré) ou les deux évènements peuvent être concertés (Schéma 3.11 - diagonale).

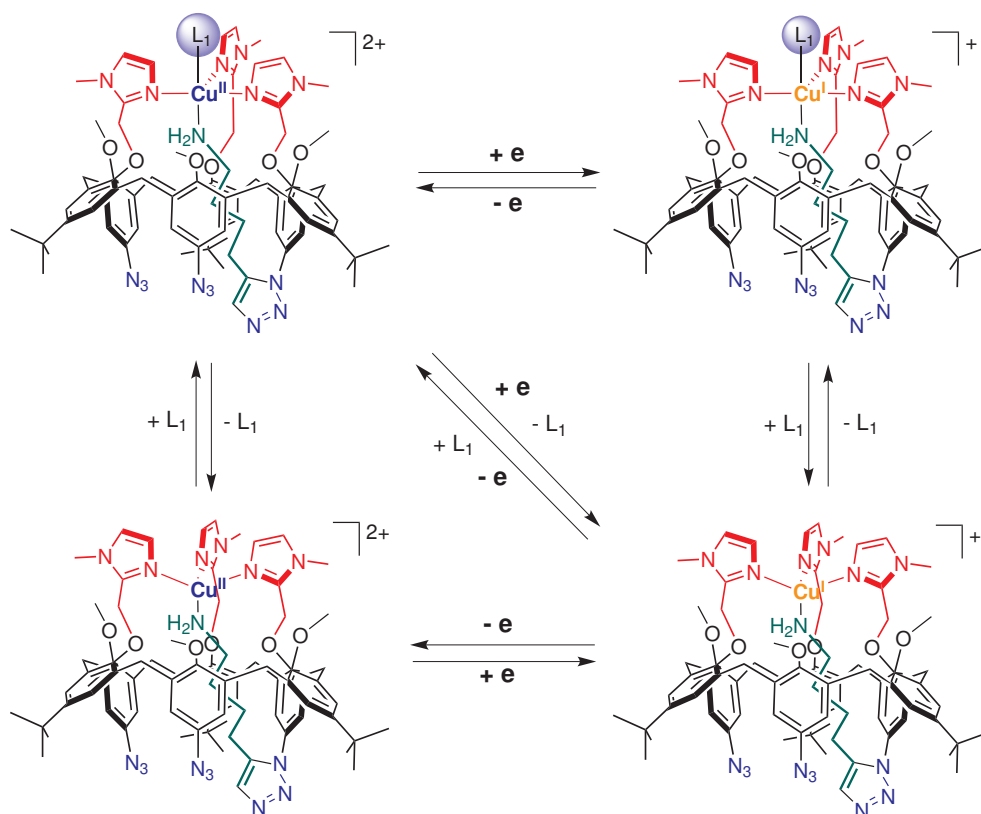


SCHÉMA 3.11 – Mécanismes possibles pour les réactions électrochimiques sur le complexe $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ dans MeCN ($\text{L}_1 = \text{MeCN}$) ou dans CH_2Cl_2 ($\text{L}_1 = \text{H}_2\text{O}$). Sur le schéma carré, la coordination/décoordination de L_1 est découplée du transfert électronique alors que ces deux évènements sont concertés dans le mécanisme direct (diagonale).

ii. Chaîne alcool. Pour $\text{X} = \text{OH}$, $E^{\circ'} = 0.01 \text{ V}$, $\Delta E = 320 \text{ mV}$. Le plus grand écart entre les pics d'oxydation et de réduction indique que le système s'éloigne de la réversibilité mais il en reste proche. Ceci suggère qu'il n'y a pas décoordination du ligand en position endo lors de l'oxydation et de la réduction. Il y a deux possibilités : soit ce ligand est la fonction OH de la chaîne alcool, soit c'est une molécule d'acétonitrile. Dans la première partie de ce chapitre, nous avons vu que les données spectroscopiques suggèrent que dans MeCN la chaîne alcool se trouve en position exo à l'état Cu^{I} et le doute subsiste à l'état Cu^{II} . Par ailleurs, si le ligand endo est MeCN, alors le système à chaîne alcool doit se comporter comme le système à chaîne NHBoc dans l'acétonitrile. La valeur

du potentiel $E^{\circ'}$ est identique mais la valeur de ΔE est plus grande de 115 mV pour le système à chaîne alcool.

Nous ne sommes donc pas sûrs de l'interprétation à donner à ce voltammogramme. C'est pourquoi nous avons concentré nos efforts pour développer un bilboquet électrochimique dans le dichlorométhane, pour lequel les données spectroscopiques sont moins ambiguës.

3.4.2 Étude dans CH_2Cl_2

a. Complexes à chaîne alcool et amine seuls dans CH_2Cl_2

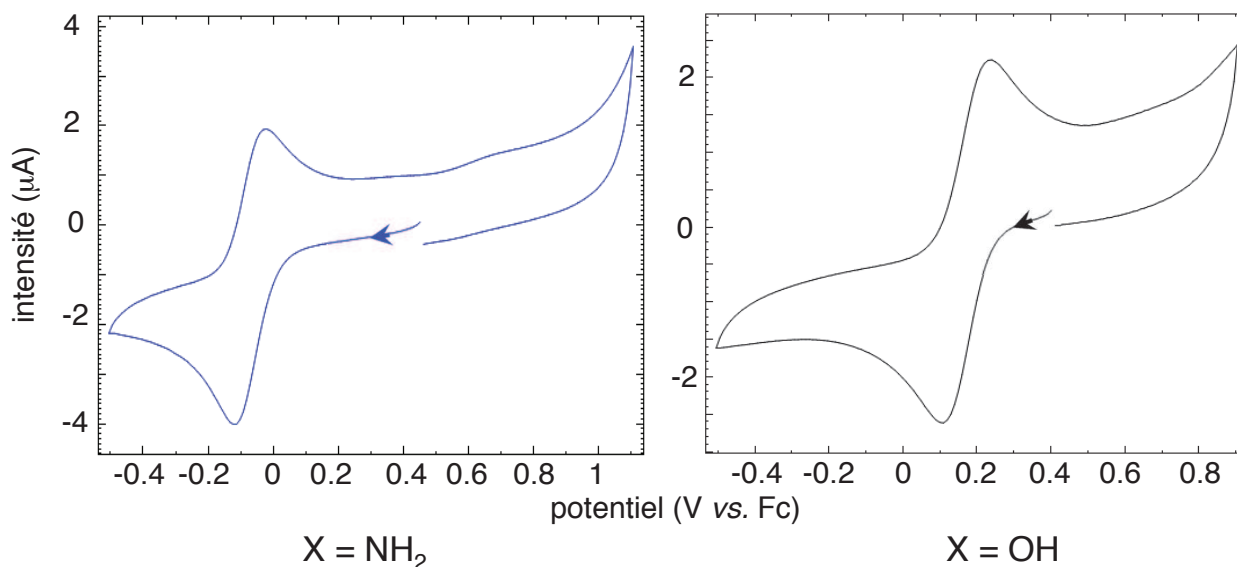


FIGURE 3.23 – Voltammogrammes (CH_2Cl_2 + NBu_4PF_6 0.1 M, 0.1 V/s) des complexes $[\text{Cu}^{\text{II}}\cdot\text{M}_{\text{C}_4\text{X}}](\text{ClO}_4)_2$ (1 mM). Gauche : $\text{X} = \text{NH}_2$. Droite : $\text{X} = \text{OH}$.

Nous avons donc enregistré les voltammogrammes des complexes cuivriques $[\text{Cu}^{\text{II}}\cdot\text{M}_{\text{C}_4\text{X}}](\text{ClO}_4)_2$ ($\text{X} = \text{NH}_2$ ou OH) à la vitesse $v = 0.1$ V/s, dans CH_2Cl_2 avec NBu_4PF_6 0.1 M comme sel de fond (Figure 3.23). Les voltammogrammes révèlent deux systèmes quasi-réversibles aux potentiels $E^{\circ'} = -0.08$ V ($\Delta E = 140$ mV) pour $\text{X} = \text{NH}_2$, et $E^{\circ'} = 0.15$ V ($\Delta E = 100$ mV) pour $\text{X} = \text{OH}$.

Les valeurs de potentiel mesurées pour $\text{X} = \text{NH}_2$ dans CH_2Cl_2 sont très proches de ce qui a été observé dans MeCN.⁸ Comme dans MeCN, le mécanisme de la réaction électrochimique ne passe pas par la décooordination de la chaîne amine (Schéma 3.11).

Dans le cas $\text{X} = \text{OH}$, le voltammogramme est très différent du complexe de référence NHBoc dans CH_2Cl_2 . La réversibilité observée dans ce cas implique donc que la chaîne alcool reste coordonnée. C'est le même mécanisme que dans le cas $\text{X} = \text{NH}_2$. Le potentiel $E^{\circ'}$ du système à chaîne amine est plus faible, ce qui est cohérent car le groupe NH_2 est un meilleur σ -donneur que le groupe OH et stabilise mieux l'espèce oxydée. Cependant, alors que le complexe cuivreux NH_2 est auto-coordiné à 100%, nous avons montré que le complexe cuivreux OH existe en équilibre endo/exo dans CH_2Cl_2 . Ainsi, une question se pose : après la réduction du complexe cuivrique en complexe

8. La valeur de E° augmente de 50 mV lorsqu'on passe de l'acétonitrile au dichlorométhane, ce qui peut être expliqué par la diminution de la polarité du milieu.

cuivreux à 0.10 V, la chaîne alcool a-t-elle le temps de sortir de la cavité pour conduire au conformère exo avant que le complexe cuivreux ne soit oxydé à 0.20 V ? Nous avons tout d'abord enregistré les voltammogrammes à différentes vitesses de balayage comprises entre 0.02 V/s et 2 V/s sans observer de modification de leur allure.

Nous avons donc effectué l'électrolyse quantitative d'une solution de complexe cuivrique à chaîne OH au potentiel -0.05 V. Les courbes intensités-potentiel des solutions de complexe avant (Figure 3.24 - gauche, courbe rouge) et après (gauche, courbe bleue) l'électrolyse prouvent sans ambiguïté que l'électrolyse a été quantitative.

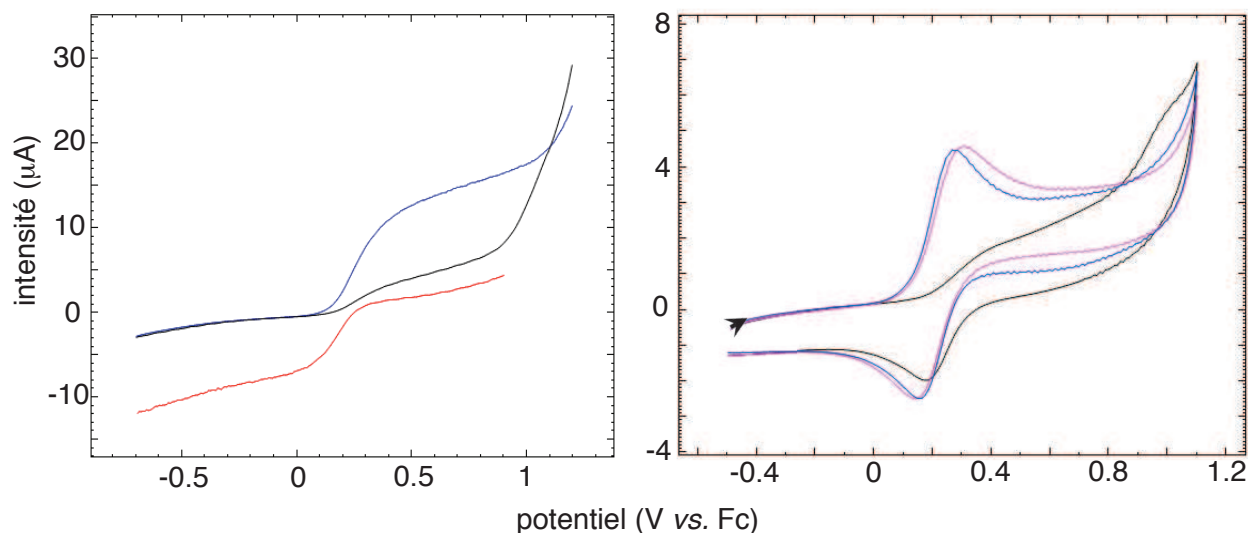


FIGURE 3.24 – Gauche : courbes intensité-potentiel (électrode tournante, $\omega = 500$ tr/min, $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{NBu}_4\text{PF}_6$ 0.1 M) du complexe $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}]^{2+}$ (1 mM) avant (rouge), et après (bleu) électrolyse quantitative à -0.05 V *vs.* Fc, et après bullage de CO après l'électrolyse (noir). Droite : voltammogrammes ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{NBu}_4\text{PF}_6$ 0.1 M, 0.1 V/s) du complexe $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}]^{2+}$ après électrolyse quantitative à -0.05 V *vs.* Fc (bleu), suivie de bullage de CO (noir), suivi de dégazage à N_2 (rose).

Le voltammogramme du complexe cuivreux est ensuite enregistré dans les mêmes conditions que précédemment (Figure 3.24 - droite, courbe bleue) et se révèle presque superposable au voltammogramme obtenu avec le complexe cuivrique. En particulier, aucune seconde vague d'oxydation correspondant au complexe exo ne peut être observée. Ainsi, même en partant du mélange à l'équilibre endo/exo à l'état +I, on ne voit qu'une seule vague d'oxydation à $E_{\text{pa}} = 0.20$ V correspondant au conformère endo, et on ne voit pas de vague d'oxydation correspondant au conformère exo.

Il en découle que l'équilibre des complexes cuivreux endo \rightleftharpoons exo est déplacé vers la formation du complexe endo lorsque ce dernier est oxydé et que cet équilibre est extrêmement rapide puisqu'il n'a pas été possible d'observer l'oxydation du conformère exo en augmentant la vitesse de balayage.

Ainsi, les deux systèmes NH_2 et OH ont pu être caractérisés par voltampérométrie cyclique : ils conduisent tous les deux à des systèmes réversibles. Les vagues d'oxydation et de réduction observées correspondent donc uniquement à une conformation endo pour les complexes aux états +I et +II. Ces conditions ne permettent donc pas d'observer un effet bilboquet. Nous avons donc essayé de créer un bilboquet électrochimique en rajoutant des ligands compétiteurs.

b. Étude en présence de CO

Lorsque du monoxyde de carbone est dissous dans la solution de complexe $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{ClO}_4)_2$ dans CH_2Cl_2 , le voltammogramme est considérablement modifié (Figure 3.25 - gauche). La vague de réduction n'est presque pas modifiée, ce qui prouve que le complexe cuivrique et CO n'ont pas interagi, mais la vague retour d'oxydation est déplacée d'environ 700 mV vers les hauts potentiels. Le système est devenu irréversible à cause de la coordination de CO à l'ion Cu^{I} . Ce ligand π -accepteur stabilise le degré d'oxydation +I et donc augmente le potentiel où le complexe cuivreux s'oxyde.

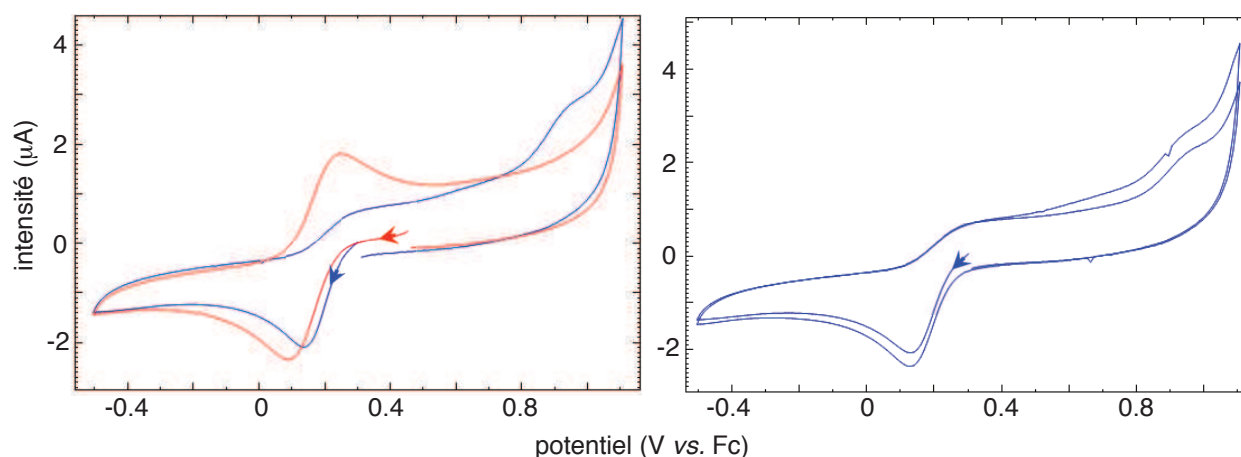


FIGURE 3.25 – Gauche : voltammogrammes (CH_2Cl_2 + NBu_4PF_6 0.1 M, 0.1 V/s) du complexe $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{ClO}_4)_2$ (1 mM) avant (rouge) et après bullage de CO (bleu). Droite : voltammogramme sur deux cycles (CH_2Cl_2 + NBu_4PF_6 0.1 M, 0.1 V/s) du complexe $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{ClO}_4)_2$ (1 mM) après bullage de CO.

Au degré d'oxydation +II, le cuivre n'a aucune affinité pour le monoxyde de carbone et tend donc à le relarguer. Afin de savoir si la molécule de CO coordonnée a le temps d'être chassée par la chaîne alcool avant une deuxième réduction du complexe, nous avons enregistré un voltammogramme à deux cycles (Figure 3.25 - droite). Au deuxième cycle, la vague de réduction est au même potentiel qu'au premier cycle, ce qui signifie que c'est la même espèce qui est réduite : le complexe cuivrique avec la chaîne auto-coordinée. On peut en déduire qu'à cette vitesse de balayage la chaîne alcool a le temps de chasser la molécule de CO avant la deuxième réduction.

Afin de démontrer avec certitude que l'espèce qui est oxydée à 0.95 V est effectivement le complexe $\text{Cu}^{\text{I}}\text{CO}$, nous avons effectué une électrolyse au potentiel -0.05 V d'une solution du complexe $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{ClO}_4)_2$ dans CH_2Cl_2 avec le sel de fond NBu_4PF_6 0.1 M puis nous avons fait buller CO dans la solution. La courbe intensité potentiel (Figure 3.24 - gauche courbe noire) indique clairement que tout le complexe cuivrique a été électrolysé et tout le complexe cuivreux formé a été complexé à CO. Le voltammogramme de la solution est ensuite enregistré (Figure 3.24 - droite courbe noire). On constate qu'il est superposable à celui qui a été obtenu à partir du complexe cuivrique en présence de CO. Nous pouvons donc affirmer que la vague à 0.95 V correspond à l'oxydation du complexe $\text{Cu}^{\text{I}}\text{CO}$.

Pour finir, la solution est dégazée par bullage prolongé de N_2 . Le voltammogramme obtenu ensuite (Figure 3.24 - droite, courbe rose) est quasiment superposable à celui avant la complexation à CO. Le phénomène est donc renversable.

Les voltammogrammes du complexe chaîne amine $[\text{Cu}^{\text{II}}\cdot\text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ sont superposables avant et après bullage de CO (Figure 3.26), ce qui indique que le système n'interagit avec CO ni à l'état $+\text{I}$, ni à l'état $+\text{II}$.

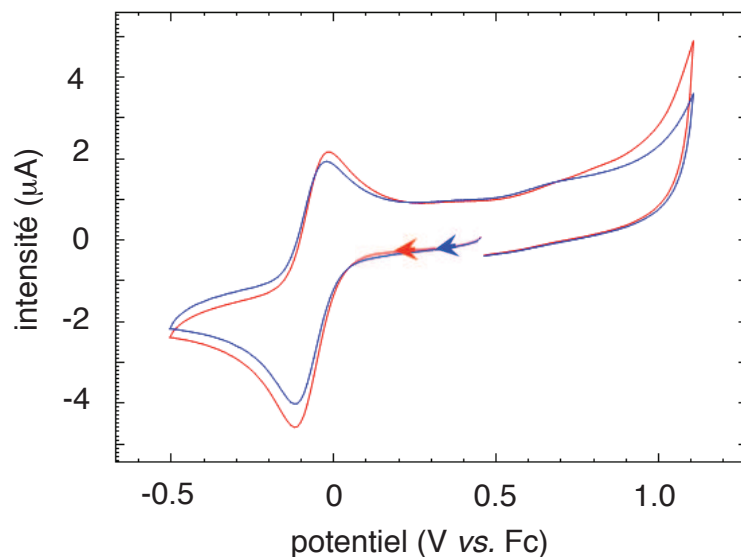


FIGURE 3.26 – Voltammogrammes ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{NBu}_4\text{PF}_6$ 0.1 M, 0.1 V/s) du complexe $[\text{Cu}^{\text{II}}\cdot\text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ (1 mM) avant (bleu) et après bullage de CO (rouge).

Nous avons donc créé un système où le changement de degré d'oxydation du cuivre est couplé au changement de conformation endo/exo en présence de monoxyde de carbone (Schéma 3.12). La comparaison des chaînes amine et alcool révèle que ce système n'est fonctionnel que si l'accès au centre cuivreux n'est pas bloqué par la présence d'un bras fortement auto-coordiné.

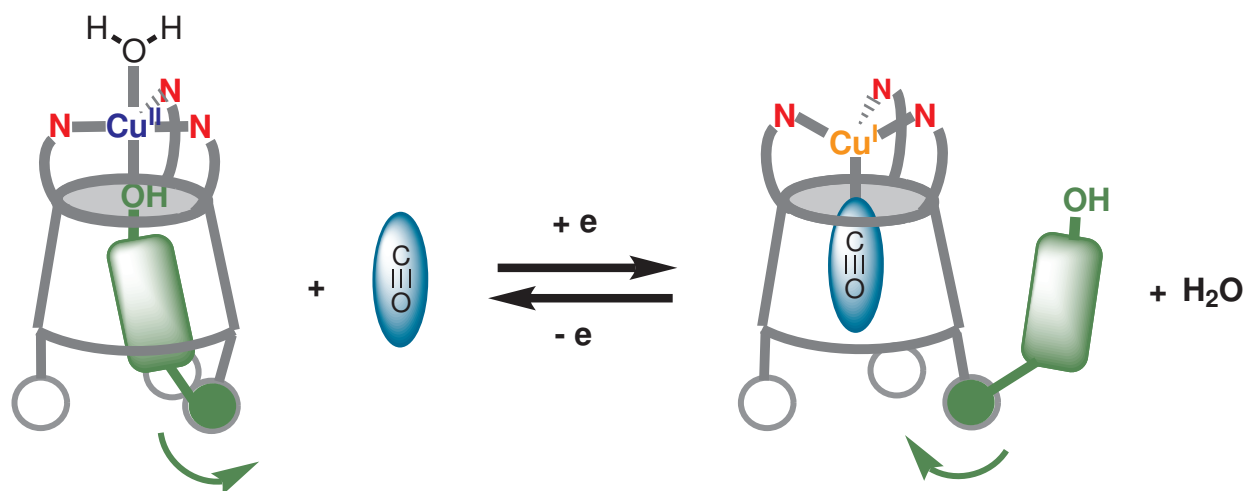


SCHÉMA 3.12 – Représentation schématique de l'effet bilboquet en présence de CO.

c. Étude en présence de $n\text{-BuNH}_2$

Le monoxyde de carbone ne réagit qu'avec l'ion cuivreux. Nous avons également étudié la réponse électrochimique en présence d'une amine primaire capable d'interagir avec le cuivre aux deux degrés d'oxydation +I et +II. Dans un premier temps, nous avons étudié par voltampérométrie cyclique l'influence de $n\text{-BuNH}_2$ sur un système ne possédant pas de bras coordonnant : le complexe cuivrique de référence $[\text{Cu}^{\text{II}}\cdot\text{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}](\text{ClO}_4)_2$ (Figure 3.27).

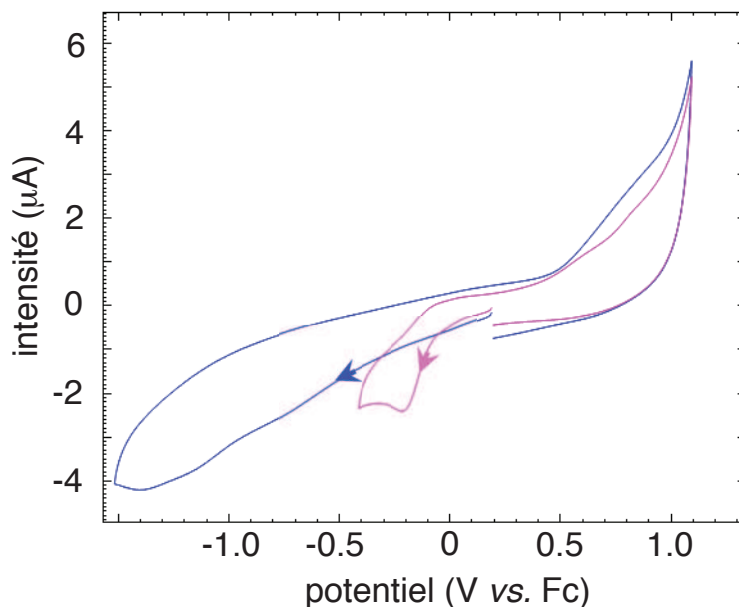


FIGURE 3.27 – Voltammogrammes (CH_2Cl_2 + NBu_4PF_6 0.1 M, 0.1 V/s) du complexe $[\text{Cu}^{\text{II}}\cdot\text{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}](\text{ClO}_4)_2$ (1 mM) seul (bleu) et après ajout de 1 équivalent de $n\text{-BuNH}_2$ (rose).

Après l'ajout de $n\text{-BuNH}_2$, le système irréversible initial (décrit section 3.4.1) a fait place à un système quasi-réversible à -0.15 V, présentant des pics séparés de $\Delta E = 450$ mV, ce qui suggère la formation des complexes d'inclusion avec $n\text{-BuNH}_2$ aux états +I et +II. Le potentiel de ce système est très proche du potentiel du complexe chaîne amine dans les mêmes conditions (-0.08 V). De plus, les données des spectroscopies RPE, UV et RMN indiquent que l'amine est encapsulée quantitativement avec le cuivre aux degrés d'oxydation +I et +II. Le système quasi-réversible observé correspond donc à la réduction du complexe d'inclusion cuivrique $[\text{Cu}^{\text{II}}\cdot\text{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}\cdot(n\text{-BuNH}_2)\cdot(\text{L}_1)]^{2+}$ ($\text{L}_1 = \text{H}_2\text{O}$ ou $n\text{-BuNH}_2$) suivie de l'oxydation du complexe d'inclusion cuivreux $[\text{Cu}^{\text{I}}\cdot\text{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}\cdot(n\text{-BuNH}_2)]^+$.

Puis, nous avons enregistré le voltammogramme du complexe chaîne alcool $[\text{Cu}^{\text{II}}\cdot\text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{ClO}_4)_2$ après ajout de $n\text{-butylamine}$ (Figure 3.28). On constate la disparition de la vague cathodique à 0.11 V au profit d'un nouveau pic irréversible à -0.22 V, tandis que la vague retour anodique n'est quasiment pas modifiée. L'espèce réduite à -0.22 V correspond donc au complexe d'inclusion cuivrique $[\text{Cu}^{\text{II}}\cdot\text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}\cdot(n\text{-BuNH}_2)\cdot(\text{L}_1)]^{2+}$ ($\text{L}_1 = \text{H}_2\text{O}$ ou $n\text{-BuNH}_2$), observé par ailleurs en RPE et UV, puis la chaîne alcool déplace cette amine lors de la vague retour et le complexe cuivreux auto-inclus $[\text{Cu}^{\text{I}}\cdot\text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}]^+$ est oxydé à 0.27 V.

De plus, un second cycle ne modifie pas le voltammogramme (Figure 3.29). Ceci apporte une information sur la dynamique du système. En effet, le complexe cuivreux auto-coordonné est oxydé

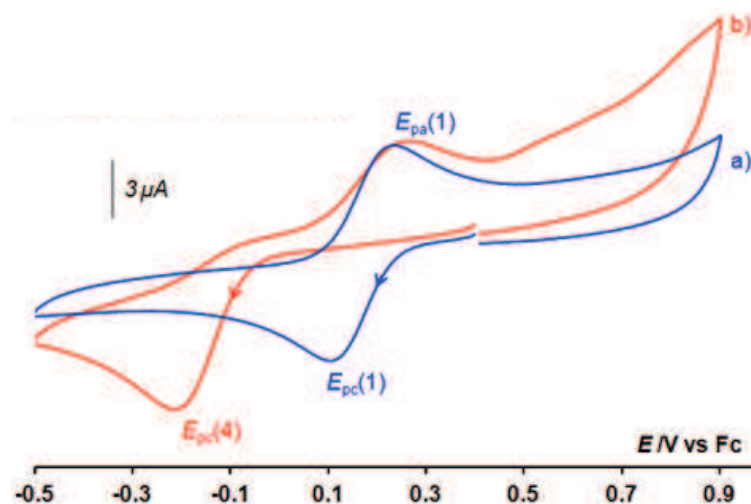


FIGURE 3.28 – Voltammogrammes ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{NBu}_4\text{PF}_6$ 0.1 M, 0.1 V/s) du complexe $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{ClO}_4)_2$ (1 mM). (a) Complexe seul (courbe bleue); (b) après ajout de 2 équivalents de $n\text{-BuNH}_2$ (courbe rouge).

à 0.27 V. Le complexe cuivrique généré est donc également auto-coordiné. Lors du deuxième cycle, l'absence de vague de réduction à 0.15 V prouve qu'à l'état $+II$, la chaîne alcool encapsulée a le temps d'être chassée par $n\text{-BuNH}_2$ à l'échelle de temps électrochimique.

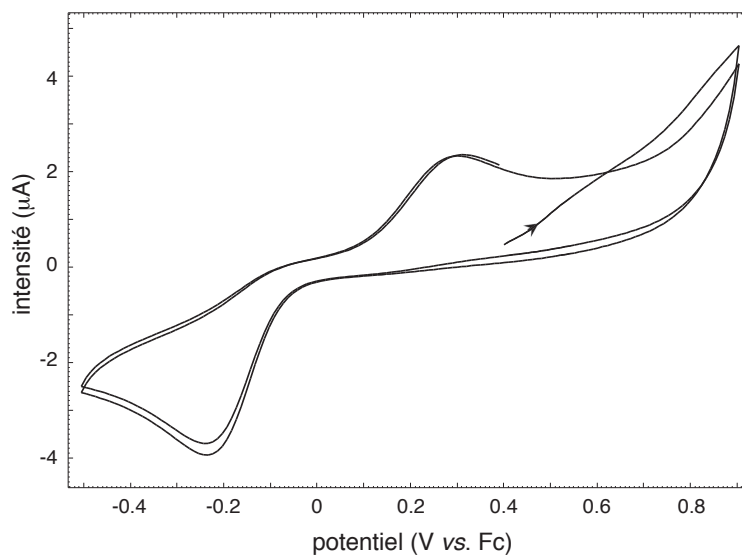


FIGURE 3.29 – Voltammogramme ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{NBu}_4\text{PF}_6$ 0.1 M, 0.1 V/s, 2 cycles) du complexe $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{ClO}_4)_2$ (1 mM) après ajout de 2 équivalents de $n\text{-BuNH}_2$.

De surcroît, l'ajout d'un deuxième équivalent de $n\text{-BuNH}_2$ ne conduit pas à l'apparition de réversibilité qui avait été observée sur le système de référence NHBoc . Ceci suggère que le complexe d'inclusion cuivreux avec $n\text{-BuNH}_2$ n'est pas formé, même avec un excès d'amine. Cette expérience électrochimique montre que la chaîne alcool chasse l'amine à l'état Cu^{I} .

On peut également observer une vague anodique large et de faible intensité à environ 0.6 V. Son intensité augmente lorsque la vitesse de balayage augmente à 2 V/s (Figure 3.30). De façon similaire, une vague très large peut être observée sur le voltammogramme du complexe cuivrique $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}](\text{ClO}_4)_2$ seul dans CH_2Cl_2 à environ 0.8 V (Figure 3.27 - courbe bleue). Nous proposons donc d'attribuer le signal observé à 0.6 V à l'oxydation du complexe cuivreux transitoire « cavité vide » où l'amine est sortie de la cavité sans que le bras alcool ne se soit recoordiné (exo).

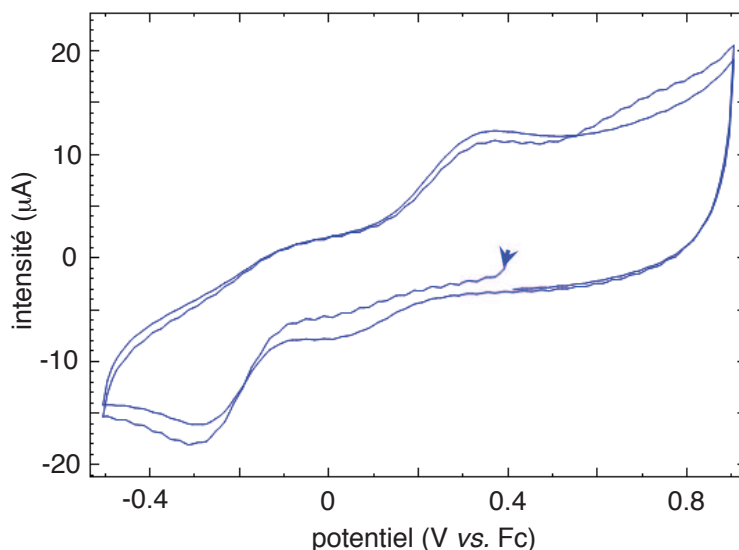


FIGURE 3.30 – Voltammogramme (CH_2Cl_2 + NBu_4PF_6 0.1 M, 2 V/s) du complexe $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{ClO}_4)_2$ (1 mM) après ajout d'un équivalent de $n\text{-BuNH}_2$.

Par ailleurs à $v = 2$ V/s, on voit également apparaître une vague cathodique à 0.04 V, dont le potentiel peut correspondre à la réduction du complexe cuivrique à chaîne alcool auto-coordinée (endo).

Sur la base de ces observations, et en s'inspirant d'une étude qui a prouvé que l'échange de ligands des complexes de cuivre de calix[6]arènes de troisième génération est dissociatif [29], nous proposons un mécanisme pour la réaction électrochimique en présence de n -butylamine qui fait intervenir les espèces transitoires Cu^{I} « cavité vide » et Cu^{II} à chaîne alcool auto-coordinée (Schéma 3.13). À vitesse moyenne (0.1 V/s) seules l'oxydation et la réduction de produits thermodynamiques (encadrés en trait plein) sont observées mais à plus grande vitesse (2 V/s), les intermédiaires transitoires Cu^{I} « cavité vide » et Cu^{II} (encadrés en pointillés) deviennent visibles.

Afin de valider ce mécanisme, il faudrait mener des études supplémentaires sur les valeurs des constantes cinétiques d'échange entre les différentes espèces, ainsi que sur les constantes d'association de la n -butylamine avec les complexes de cuivre du ligand $\text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}$, en s'appuyant sur un logiciel de simulation.

Ces résultats prouvent clairement la formation du complexe d'inclusion avec l'amine exogène à l'état Cu^{II} . Cette amine exogène est remplacée réversiblement par la chaîne alcool à l'état Cu^{I} , conduisant au complexe cuivreux auto-inclus $[\text{Cu}^{\text{I}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}]^+$. Ce système présente donc un effet bilboquet, inversé par rapport à l'effet observé en présence de CO puisque dans ce cas, c'est l'état Cu^{I} qui est endo (Schéma 3.14).

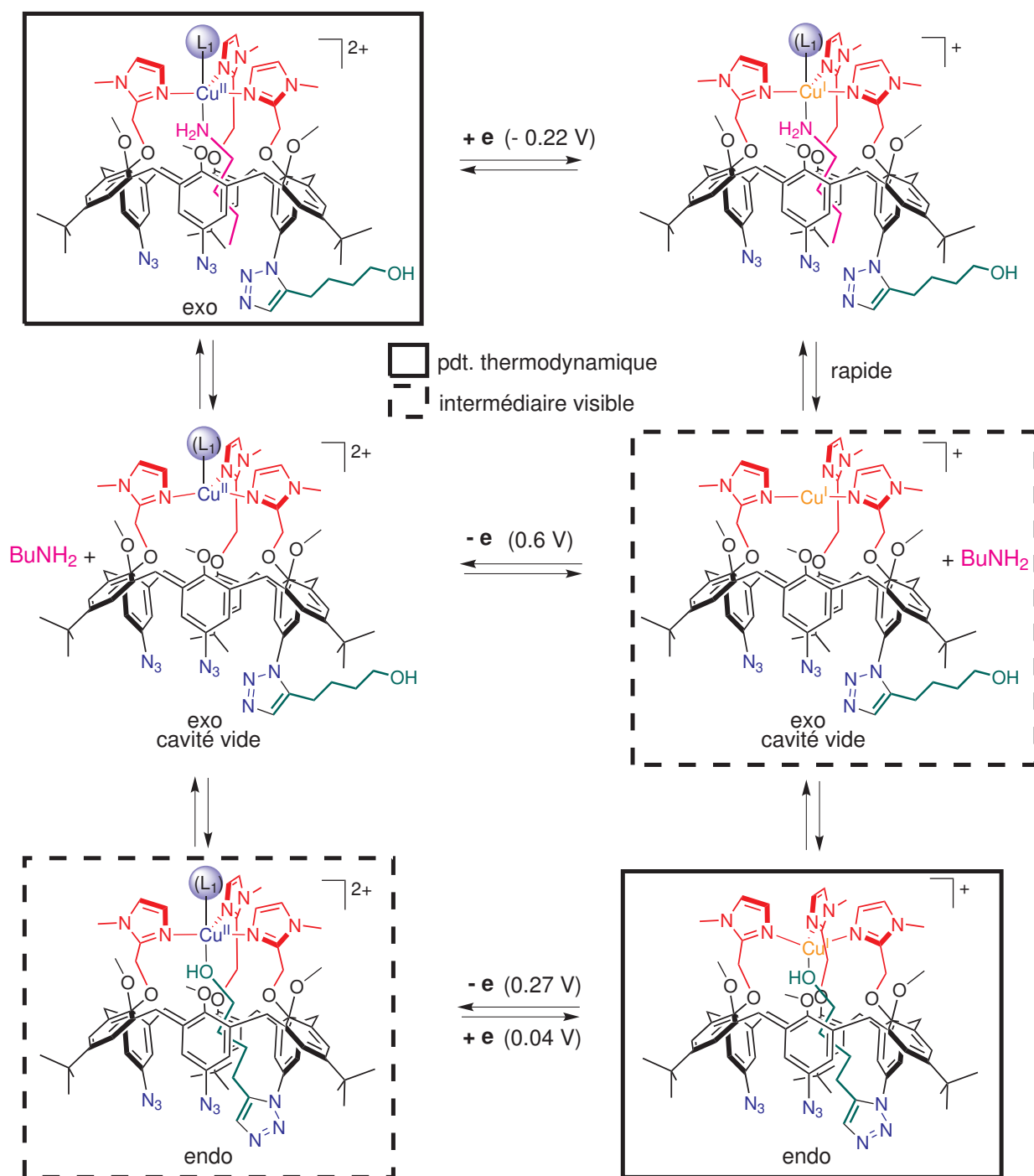
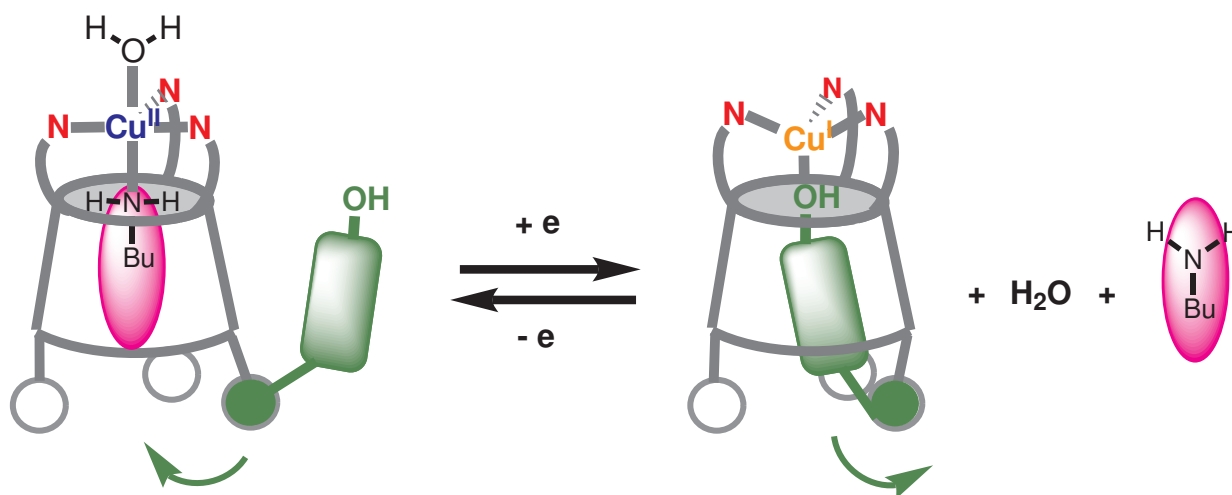


SCHÉMA 3.13 – Mécanisme proposé pour un cycle réduction/oxydation à partir du complexe cuivrique $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{ClO}_4)_2$ en présence d'un équivalent de $n\text{-BuNH}_2$. Encadrement en trait plein : espèces stables aux états Cu^{I} et Cu^{II} . Encadrement en trait pointillé : espèces intermédiaires visibles à la vitesse de balayage $v = 2 \text{ V/s}$.

SCHÉMA 3.14 – Représentation schématisée de l'effet bilboquet en présence de *n*-BuNH₂.

3.5 Conclusion du chapitre

Nous avons synthétisé les complexes de Cu^I et de Cu^{II} des calix[6]arènes monofonctionnalisés avec des chaînes coordinantes **M**_{C₄OH} et **M**_{C₄NH₂}. Ces produits ont été mis en présence de ligands (H₂O, MeCN, CO, RNH₂) qui entrent en compétition avec la chaîne (CH₂)₄X vis-à-vis de la coordination au centre métallique. La conformation endo ou exo de la chaîne a été déterminée grâce à différentes méthodes spectroscopiques (RPE et UV pour Cu^{II}, RMN pour Cu^I) avec ces différents ligands.

Ainsi, nous avons démontré que les complexes cuivreux et cuivrique du ligand à chaîne amine **M**_{C₄NH₂} sont toujours auto-coordinés, dans CH₂Cl₂, MeCN ou en présence d'une amine exogène. Cette étude apporte une preuve supplémentaire du très fort pouvoir coordinant de ce ligand *N*₄, qui avait déjà été observé sur son complexe zincique.

Le ligand **M**_{C₄OH} a une chimie de coordination plus riche car sa chaîne alcool peut se trouver en position endo ou exo selon les conditions utilisées. Lorsque le seul ligand compétiteur est H₂O, la chaîne est auto-coordinée à 100% pour le complexe cuivrique, et en équilibre endo ⇌ exo pour le complexe cuivreux. Un équivalent d'une amine primaire exogène déplace quantitativement la chaîne alcool du complexe cuivrique. Elle ne déplace que très partiellement celle du complexe cuivreux à 240 K. Dans l'acétonitrile, la chaîne alcool est 100% exo à l'état +I, mais la situation est plus floue à l'état +II. Les méthodes utilisées ne nous ont pas permis de déterminer avec certitude la conformation du complexe cuivrique dans MeCN.

Les complexes cuivreux et cuivriques des deux ligands **M**_{C₄X} ont également été étudiés par électrochimie et le long travail de caractérisation effectué a permis de rationaliser complètement les voltammogrammes obtenus. Pour le ligand amine, la coordination de la chaîne est si forte qu'elle reste coordonnée à l'ion métallique dans toutes les conditions testées et il n'a pas été possible de la mettre en mouvement électrochimiquement. En revanche, deux systèmes de type « bilboquet électrochimique » ont été mis au point à partir du calixarène à chaîne alcool, et en présence d'un ligand coordonnant à l'un ou l'autre des états d'oxydation. Avec le monoxyde de carbone qui n'interagit qu'avec le Cu^I, la cavité est ouverte au ligand exogène à l'état +I, mais elle lui est fermée à l'état

+II. Avec la *n*-butylamine qui interagit préférentiellement avec le Cu^{II} , la cavité est fermée à l'état +I et ouverte à l'état +II.

Ce travail démontre que le changement d'état redox d'un cation métallique peut être utilisé pour régler l'affinité d'un hôte pour un invité. La coordination est contrôlée par le changement de degré d'oxydation de l'ion métallique : c'est un système *on/off*. De plus, les différentes propriétés de coordination des états +I et +II nous ont permis de construire des systèmes capables d'ouvrir la cavité du calixarène à l'un ou l'autre des deux degrés d'oxydation : pour CO l'état +I est *on* et l'état +II est *off*, alors que pour *n*-BuNH₂ c'est l'inverse.

Ce chapitre conclut les études des calix[6]arènes monofonctionnalisés, qui se sont révélés être des ligands très intéressants et permettant d'obtenir des complexes métalliques à la chimie de coordination très riche. La réaction monoclick constitue une avancée synthétique majeure qui ouvre la voie à la synthèse de calix[6]arènes dont le grand col présente une substitution complexe. En particulier, on peut obtenir des calixarènes présentant une chiralité inhérente en répétant la réaction monoclick avec un substrat différent, ce qui sera présenté au chapitre suivant.

Bibliographie du chapitre

- [1] Kay, E. ; Leigh, D. ; Zerbetto, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 72–191.
- [2] Venturi, M. ; Credi, A. ; Balzani, V. *Molecular devices and machines—a journey into the nano-world* ; Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [3] Special issue on Molecular Machines *Acc. Chem. Res.* **2004**, *34*.
- [4] Coskun, A. ; Banaszak, M. ; Astumian, R. ; Stoddart, J. ; Grzybowski, B. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 19–30.
- [5] Heath, J. *Annu. Rev. Mater. Res.* **2009**, *39*, 1–23.
- [6] Easton, C. ; Lincoln, S. ; Barr, L. ; Onagi, H. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3120–3128.
- [7] Service, R. F. *Science* **2001**, *294*, 2443–2443.
- [8] Amendola, V. ; Fabbrizzi, L. ; Licchelli, M. ; Mangano, C. ; Pallavicini, P. ; Parodi, L. ; Poggi, A. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *190*, 649–669.
- [9] Fabbrizzi, L. ; Licchelli, M. ; Pallavicini, P. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 846–853.
- [10] Champin, B. ; Mobian, P. ; Sauvage, J.-P. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 358–366.
- [11] Darbost, U. ; Penin, V. ; Jeanneau, E. ; Felix, C. ; Vocanson, F. ; Bucher, C. ; Royal, G. ; Bonnamour, I. ; et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 6774–6776.
- [12] Canary, J. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 747–756.
- [13] Canary, J. ; Mortezaei, S. ; Liang, J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5850–5860.
- [14] Amendola, V. ; Fabbrizzi, L. ; Linati, L. ; Mangano, C. ; Pallavicini, P. ; Pedrizzini, V. ; Zema, M. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3679–3688.
- [15] Durola, F. ; Sauvage, J.-P. ; Wenger, O. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 1748–1759.
- [16] Durot, S. ; Reviriego, F. ; Sauvage, J.-P. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10557–10570.
- [17] Poleschak, I. ; Sauvage, J.-P. ; et al. *Chem. Commun.* **2004**, 474–476.
- [18] Livoreil, A. ; Dietrich-Buchecker, C. O. ; Sauvage, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9399–9400.
- [19] Collin, J.-P. ; Durola, F. ; Sauvage, J.-P. *Electrochemistry of Functional Supramolecular Systems (Chapitre 14)* ; Édité par Ceroni, P. ; Credi, A. ; Venturi, M. Wiley, Hoboken, New Jersey, **2010**, 425.
- [20] Le Clainche, L. ; Giorgi, M. ; Reinaud, O. *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 3436–3437.
- [21] Sénèque, O. ; Rager, M. ; Giorgi, M. ; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6183–6189.
- [22] Sénèque, O. ; Ph.D. thesis ; Université Paris XI ; **2002**.

- [23] Rondelez, Y. ; Sénèque, O. ; Rager, M.-N. ; Duprat, A. ; Reinaud, O. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 4218–4226.
- [24] Le Clainche, L. ; Ph.D. thesis ; Université Paris VI ; **2000**.
- [25] Reedijk, J. ; Wilkinson, G. ; Gillard, R. ; McCleverty, J. *Comprehensive Coordination Chemistry* ; Eds. Pergamon Press, Oxford, **1987**, 549.
- [26] Kano, K. ; Kondo, M. ; Inoue, H. ; Kitagishi, H. ; Colasson, B. ; Reinaud, O. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 6353–6360.
- [27] Le Poul, N. ; Campion, M. ; Douziech, B. ; Rondelez, Y. ; Le Clainche, L. ; Reinaud, O. ; Le Mest, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8801–8810.
- [28] Colasson, B. ; Le Poul, N. ; Le Mest, Y. ; Reinaud, O. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 10985–10993.
- [29] Le Poul, N. ; Douziech, B. ; Zeitouny, J. ; Thiabaud, G. ; Colas, H. ; Conan, F. ; Cosquer, N. ; Jabin, I. ; Lagrost, C. ; Hapiot, P. ; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17800–17807.

Chapitre 4

Complexes de calix[6]arènes chiraux : synthèse et étude des propriétés réceptrices

4.1 Synthèse d'un récepteur moléculaire chiral à base de calix[6]arène

L'objectif de ce chapitre est la synthèse et l'étude d'un récepteur moléculaire à base de calix[6]arène présentant une chiralité inhérente. Conformément à la stratégie présentée au Chapitre 1, nous cherchons à le synthétiser grâce à deux monofonctionnalisations successives, le calix[6]arène synthétisé possédant alors trois groupes différents sur des positions alternées du grand col. Le Chapitre 2 décrit la méthodologie permettant d'obtenir un calix[6]arène monofonctionnalisé grâce à un aminoacétylène ou un hydroxyacétylène. Il convient donc de répéter la réaction monoclick une deuxième fois avec un substrat différent. Or, le produit obtenu à l'issue de la réaction monoclick est auto-coordiné : la chaîne greffée occupe la cavité, qui n'est pas disponible pour accueillir une deuxième molécule réactive. La cavité doit donc être libérée.

Comme il a été montré au Chapitre 2, les conditions de décooordination de la chaîne greffée dépendent principalement de la nature du groupe coordinant (alcool ou amine). Ainsi, des stratégies différentes devront être abordées selon que le calix[6]arène a été précédemment monofonctionnalisé avec un aminoacétylène ou avec un hydroxyacétylène.

4.1.1 Stratégie amine-amine

Dans les cas des produits monofonctionnalisés avec des aminoacétylènes, toutes les tentatives de décooordination de la chaîne ont abouti à la dégradation du complexe (Chapitre 2, page 82). La stratégie adoptée pour libérer la cavité consiste à libérer la fonction amine en décomplexant l'ion Zn^{2+} , la transformer chimiquement en groupe non-coordinant, puis recomplexer un ion Zn^{2+} . Une deuxième réaction monoclick avec un aminoacétylène différent peut alors avoir lieu. Cette stratégie a été décrite en 2008 [1].

a. Synthèse

Tout d'abord, le calix[6]arène $\mathbf{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}$ est obtenu par décomplexation de l'ion Zn^{2+} du complexe monofonctionnalisé $[\text{Zn} \cdot \mathbf{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ dans un mélange DCM/ NaOH_{aq} avec un rendement de 95%. La fonction amine est ensuite protégée par un groupement Boc dans le THF en présence de triéthylamine, conduisant au ligand $\mathbf{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}$ (97%). Après réaction avec 1.0 équivalent de $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_6$ dans le THF, le complexe monofonctionnalisé dont la cavité est libre $[\text{Zn} \cdot \mathbf{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}} \cdot (\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$ est obtenu (98%). Le groupement Boc ne peut pas être introduit directement sur le complexe $[\text{Zn} \cdot \mathbf{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ car la fonction amine est protégée par la coordination à l'ion Zn^{2+} [2].

Ensuite, la deuxième réaction monoclick avec 3.0 équivalents de l'aminoacétylène à espaceur benzylique $\mathbf{ArCH}_2\text{NH}_2$ pendant 4h30 au reflux du toluène conduit au complexe bis-fonctionnalisé $[\text{Zn} \cdot \mathbf{Bis}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}^{\text{ArCH}_2\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ avec 93% de rendement.¹ Les deux fonctions azoture du complexe monofonctionnalisé $[\text{Zn} \cdot \mathbf{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}](\text{ClO}_4)_2$ étant parfaitement équivalentes, elles réagissent de façon équiprobable. Le composé chiral $[\text{Zn} \cdot \mathbf{Bis}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}^{\text{ArCH}_2\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ est donc obtenu en mélange racémique. Cette synthèse est présentée Figure 4.1.

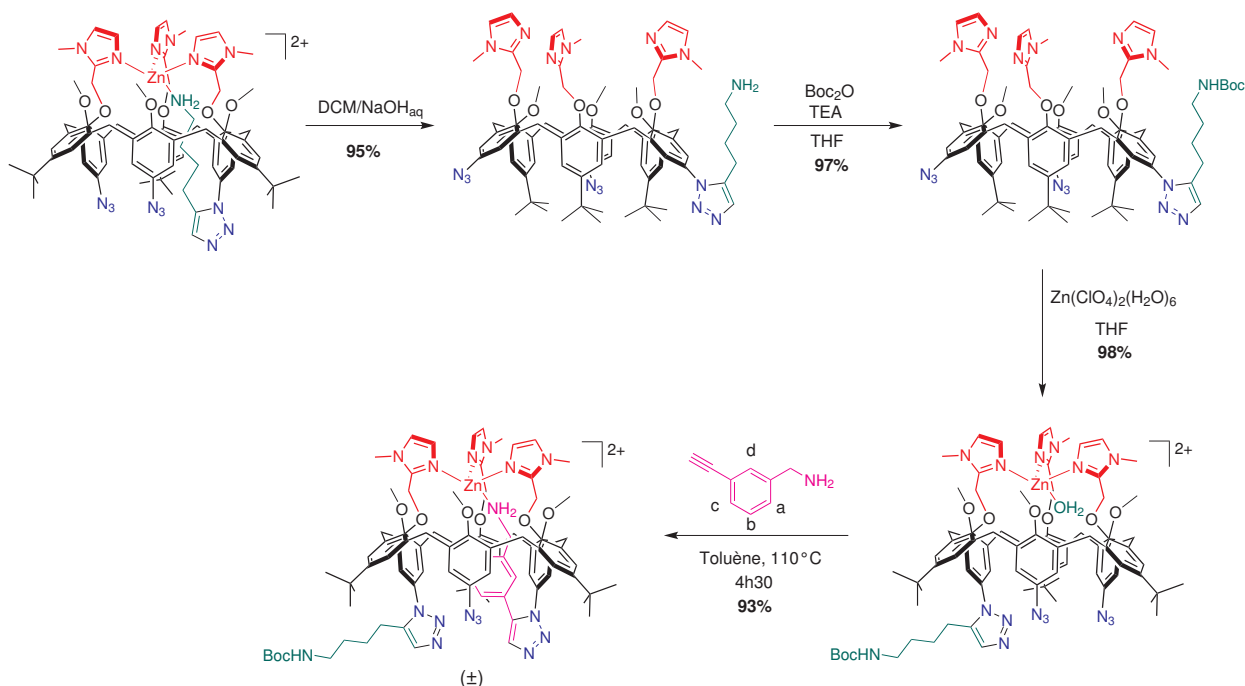


SCHÉMA 4.1 – Synthèse du complexe bis-fonctionnalisé $(\pm)\text{-}[\text{Zn} \cdot \mathbf{Bis}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}^{\text{ArCH}_2\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ en quatre étapes à partir du complexe monofonctionnalisé $[\text{Zn} \cdot \mathbf{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$. Les protons de $\mathbf{ArCH}_2\text{NH}_2$ sont notés a, b, c, d.

1. La nomenclature utilisée pour décrire les complexes est la suivante : le nom générique **Bis** décrit la double fonctionnalisation. Les deux substrats greffés sont notés en indice (issu de la première fonctionnalisation) et en exposant (issu de la deuxième fonctionnalisation).

b. Caractérisations

Le ligand $\mathbf{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}$ est caractérisé par HRMS : $m/z = 1349.7516$ pour le ligand monoprotonné (valeur calculée : 1349.7464), ainsi que par RMN ^1H dans CD_3CN à 350 K (Figure 4.1(a)). Le spectre est très similaire à celui observé pour $\mathbf{M}_{\text{C}_4\text{OH}}$ (page 87). Il est très large à 300 K et s'affine à 350 K, ce qui est caractéristique des ligands calix[6]arènes tris-imidazole modifiés au grand col qui sont très flexibles [1]. Ceci suggère que l'ion Zn^{2+} a été décoordiné. Par ailleurs, les résonances de la chaîne ne sont pas blindées : elle se trouve hors de la cavité.

La fonction amine peut donc réagir avec Boc_2O , conduisant au carbamate $\mathbf{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}$. Ce produit est également caractérisé par HRMS : $m/z = 1449.7973$ pour $[\mathbf{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}} + \text{H}]^+$ (valeur calculée : 1449.7988) et par RMN ^1H dans CD_3CN à 350 K (Figure 4.1(b)). Le spectre reste assez large mais l'apparition d'un singulet à 1.41 ppm, intégrant pour 9H, atteste de la présence du nouveau groupe *t*Bu. De surcroît, un singulet large d'intégration 1H correspondant au groupe NH est apparu à 5.27 ppm, et le signal du méthylène α est déblindé de 0.34 ppm. Ces données RMN sont cohérentes avec la substitution du groupe NH_2 par le carbamate NHBoc . Enfin, cette modification se traduit par l'apparition en IR d'une bande fine et intense à 1709.7 cm^{-1} , caractéristique de l'élongation de la fonction $\text{C}=\text{O}$. Ces données caractérisent sans ambiguïté le ligand $\mathbf{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}$. Cette molécule peut également être caractérisée par RMN ^1H grâce à son complexe de Zn(II) après ajout d'un excès de $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_6$ à une solution du ligand dans CD_3CN .

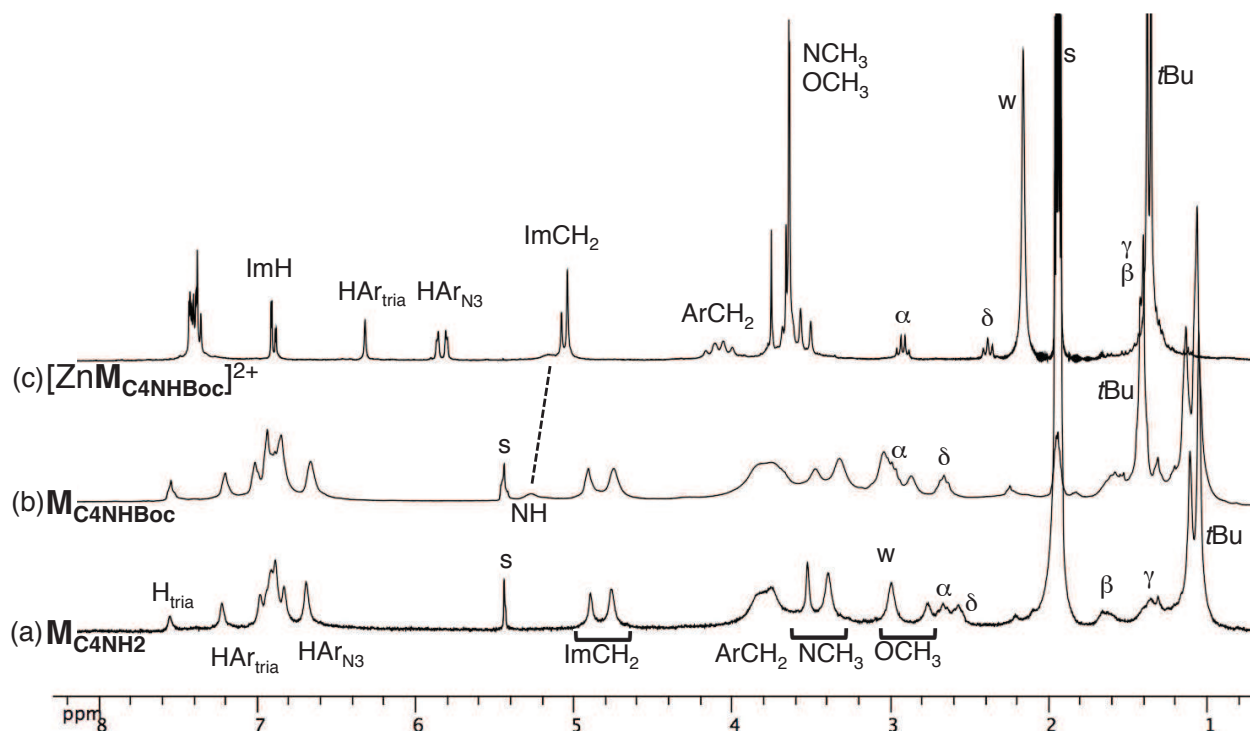


FIGURE 4.1 – RMN ^1H (CD_3CN , 250 MHz) des calix[6]arènes monofonctionnalisés : (a) $\mathbf{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}$ (350 K) ; (b) $\mathbf{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}$ (350 K) ; (c) $[\text{Zn} \cdot \mathbf{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}](\text{ClO}_4)_2$ (300 K). Les méthylènes de la chaîne sont notés α , β , γ et δ à partir du groupe NH ou NHBoc . s = solvant résiduel, w = eau résiduelle.

Le complexe zincique $[\text{Zn} \cdot \mathbf{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}](\text{ClO}_4)_2$ est caractérisé par RMN ^1H (Figure 4.1(c)). Le spectre est très fin à 300 K et caractéristique d'une espèce de symétrie C_s . Les résonances de la

chaîne ne sont pas blindées, ce qui prouve qu'elle n'est pas en position endo. La cavité n'est donc occupée que par une molécule de solvant.

Le complexe fonctionnalisé deux fois (\pm)-[Zn·Bis $_{C_4NHBoc}^{ArCH_2NH_2}$](ClO₄)₂ est obtenu par réaction monoclick avec **ArCH₂NH₂**. La réaction nécessite une plus grande quantité d'aminoacétylène et un temps de réaction plus long que pour la première monoclick. La baisse de réactivité a une origine à la fois thermodynamique car l'encombrement stérique du premier groupe triazole formé doit abaisser la constante de complexation de l'aminoacétylène, et statistique car dans ce cas il y a seulement deux fonctions réactives N₃ disponibles au lieu de trois pour la première monoclick.

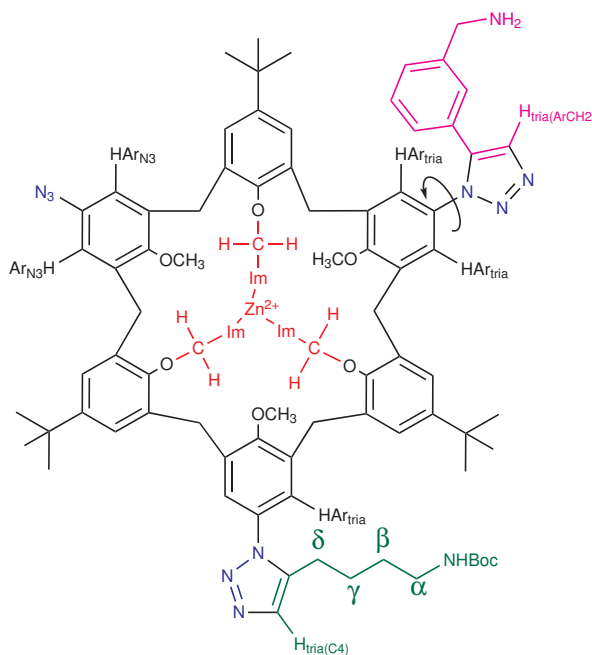


FIGURE 4.2 – Représentation idéalement plane du complexe [Zn·Bis $_{C_4NHBoc}^{ArCH_2NH_2}$](ClO₄)₂ ne présentant aucun élément de symétrie. Pour plus de clarté, le lien de coordination entre l'amine et l'ion Zn²⁺ n'est pas représenté.

Le complexe a été caractérisé par ESI-MS : $m/z = 821.9$ pour [Bis $_{C_4NHBoc}^{ArCH_2NH_2} + Zn$]²⁺ (valeur calculée : 821.9), et par RMN ¹H (Figure 4.3). Le spectre a été interprété grâce à des expériences 2D (COSY, HSQC, HMBC). Il présente plus de signaux que celui du complexe monofonctionnalisé [Zn·M $_{C_4NHBoc}$](ClO₄)₂ ce qui reflète la disparition du plan de symétrie après la deuxième monoclick : le spectre RMN correspond à une espèce de symétrie C₁ (Figure 4.2). L'apparition des résonances blindées des protons a, b, c et d de la nouvelle chaîne, ainsi qu'un nouveau singulet H_{tria}(ArCH₂NH₂) à 7.80 ppm attestent de la deuxième fonctionnalisation de la structure. Leur intégration correspond à une stoechiométrie 1:1 entre l'aminoacétylène et le calix[6]arène, ce qui est cohérent avec une structure fonctionnalisée une deuxième fois dont la chaîne ArCH₂NH₂ est coordonnée à l'ion Zn²⁺ à travers la cavité. On peut observer quatre singulets différents pour les groupes *t*Bu (trois pour la structure calix[6]arène, un pour le groupe Boc), trois singulets différents pour les groupes OCH₃, trois singulets pour les groupes NCH₃, six doublets pour les protons HAr_{ax}, six doublets pour ImCH et trois singulets pour ImH. De même, les protons des unités aromatiques sont différenciés : il y a deux singulets pour HAr_{N₃}, deux singulets pour HAr_{tria(C₄)} et deux singulets pour HAr_{tria(ArCH₂)}.

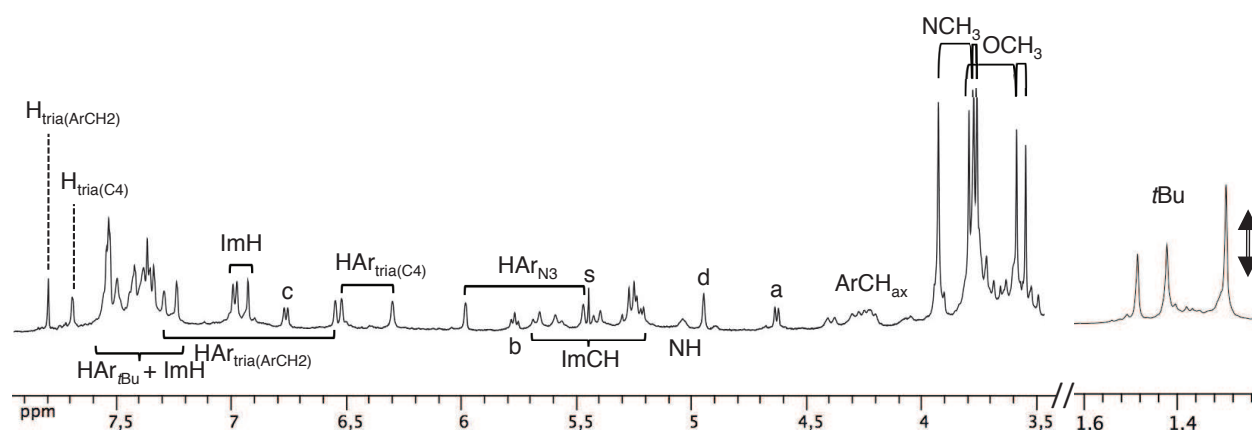


FIGURE 4.3 – Portion du spectre RMN ^1H (CD_3CN , 500 MHz, 300 K) du calix[6]arène $(\pm)\text{-}[\text{Zn}\cdot\text{Bis}_{\text{ArCH}_2\text{NH}_2}^{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ s = solvant résiduel. L'échelle verticale de la zone des groupes $t\text{Bu}$ a été réduite.

c. Autre exemple

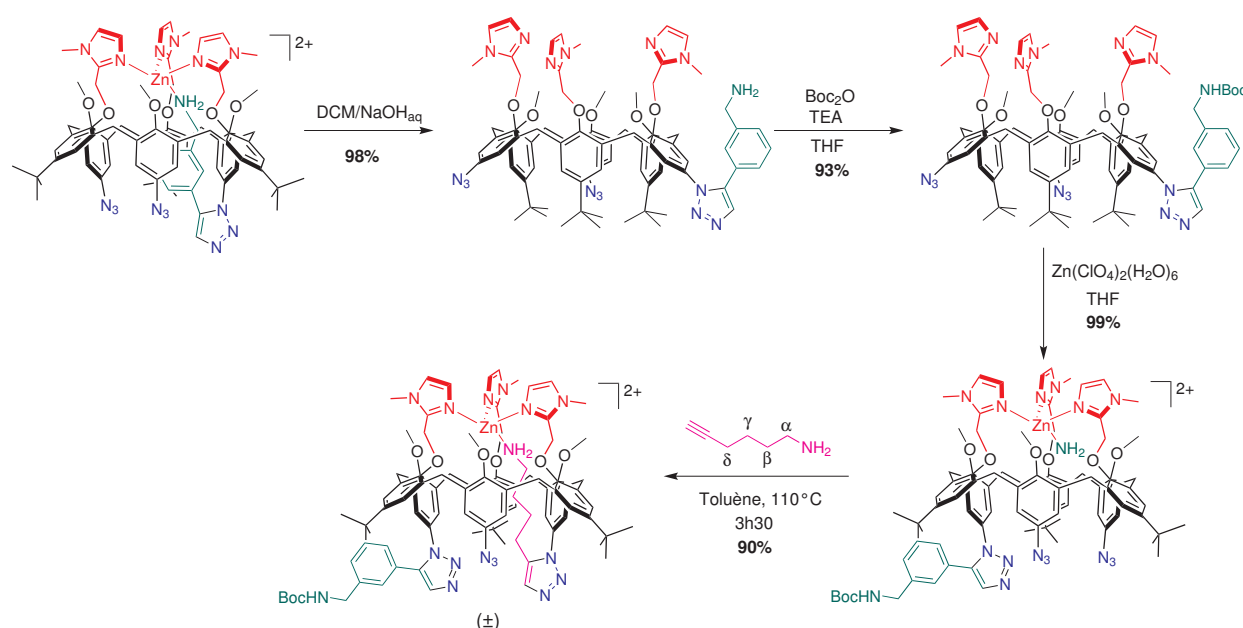


SCHÉMA 4.2 – Synthèse du complexe bis-fonctionnalisé $(\pm)\text{-}[\text{Zn}\cdot\text{Bis}_{\text{ArCH}_2\text{NHBoc}}^{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ en quatre étapes à partir du complexe monofonctionnalisé $[\text{Zn}\cdot\text{M}_{\text{ArCH}_2\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$. Les protons des groupes méthylène de C_4NH_2 sont notés α , β , γ et δ .

Inversement, l'hex-5-yn-1-amine C_4NH_2 peut être utilisée pour fonctionnaliser une deuxième fois le calix[6]arène monofonctionnalisé avec ArCH_2NH_2 , une fois la chaîne amine protégée par un groupement Boc (Figure 4.2). Les intermédiaires de symétrie C_s sont caractérisés de façon similaire à ce qui est décrit au paragraphe précédent. Le complexe bis-fonctionnalisé $[\text{Zn}\cdot\text{Bis}_{\text{ArCH}_2\text{NHBoc}}^{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ est obtenu en quatre étapes à partir de $[\text{Zn}\cdot\text{M}_{\text{ArCH}_2\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ avec un rendement de 81%. Son spectre RMN ^1H (Figure 4.4) est caractéristique d'une espèce de symétrie C_1 : on peut observer six singulets pour les groupes OCH_3 et NCH_3 , six singulets pour les protons HAr_{N_3} et HAr_{tria} . Les

groupes méthylène de la chaîne butylamine sont blindés, ce qui prouve qu'elle est auto-coordinée. Contrairement au cas du complexe monofonctionnalisé $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$, les signaux des groupements méthylènes β et γ sont dédoublés. Cela indique que les protons sont diastéréotopiques et ressentent l'environnement chiral conféré par le calix[6]arène. Ce dédoublement est conservé lorsque le spectre est enregistré à plus haute température, ce qui prouve que la chiralité ressentie est bien due à la disposition asymétrique des substituants au grand col et non à l'enroulement en hélice des bras de coordination.

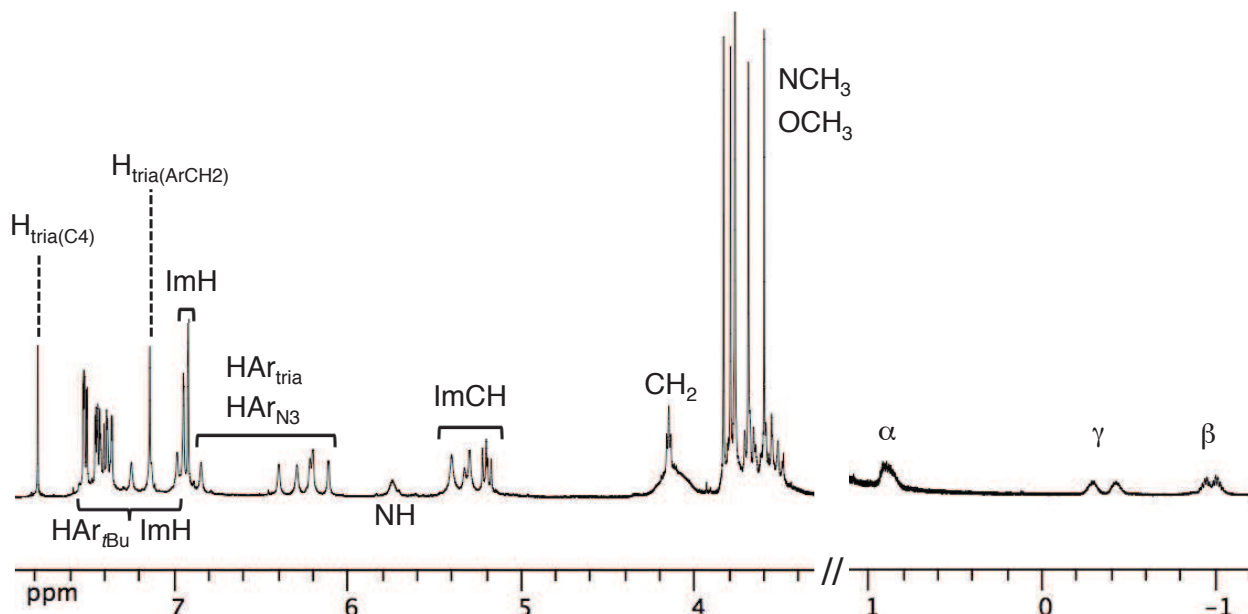


FIGURE 4.4 – Portion du spectre RMN ^1H (CD_3CN , 500 MHz, 300 K) du complexe $(\pm)\text{-}[\text{Zn} \cdot \text{Bis}_{\text{C}_4\text{NH}_2}^{\text{ArCH}_2\text{NHBoc}}](\text{ClO}_4)_2$.

4.1.2 Stratégie alcool-amine

Nous avons montré que dans le cas des complexes monofonctionnalisés avec des hydroxyacétylènes la chaîne alcool est quantitativement chassée de la cavité par ajout d'un équivalent d'amine primaire. Nous avons donc utilisé cette propriété pour introduire la deuxième fonctionnalité en une étape.

a. Avec C_3OH et C_4OH

Les composés monofonctionnalisés $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_3\text{OH}}](\text{ClO}_4)_2$ et $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{ClO}_4)_2$ sont chauffés avec 3.0 équivalents du substrat ArCH_2NH_2 pendant 4h30 au reflux du toluène. Les complexes bis-fonctionnalisés $(\pm)\text{-}[\text{Zn} \cdot \text{Bis}_{\text{C}_3\text{OH}}^{\text{ArCH}_2\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ et $(\pm)\text{-}[\text{Zn} \cdot \text{Bis}_{\text{C}_4\text{OH}}^{\text{ArCH}_2\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ sont alors obtenus avec des rendements de 94% et 95% respectivement (Schéma 4.3). Les caractérisations RMN sont très semblables à celle du composé $(\pm)\text{-}[\text{Zn} \cdot \text{Bis}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}^{\text{ArCH}_2\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ (voir Partie Expérimentale). On peut toutefois remarquer que dans le cas où $n = 3$, les protons diastéréotopiques des méthylènes α et γ de la chaîne alcool sont dédoublés (Figure 4.5).

Ainsi, la monoclick est possible directement sur le complexe monofonctionnalisé avec un hydroxyacétylène, alors qu'à partir d'un complexe monofonctionnalisé avec un aminoacétylène, il est

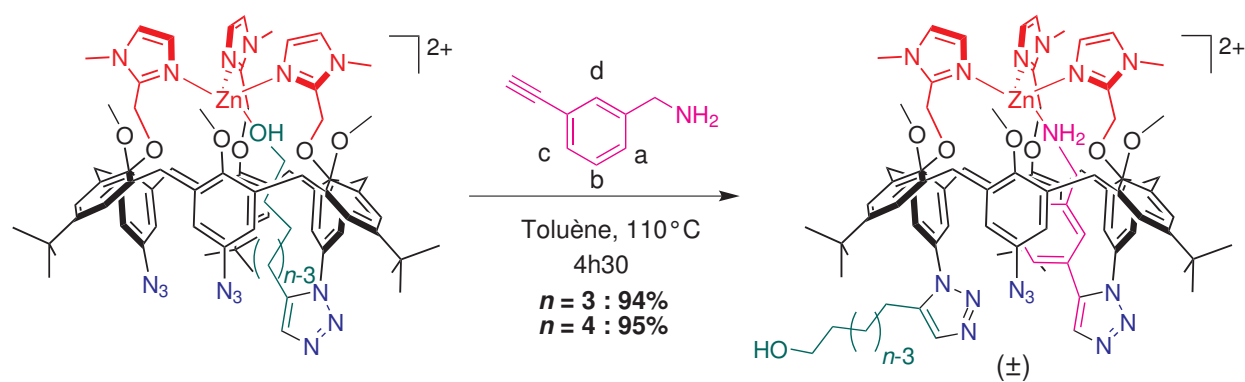


SCHÉMA 4.3 – Synthèse des calix[6]arènes (\pm) -[Zn·Bis $_{C_nOH}^{ArCH_2NH_2}$](ClO₄)₂ avec $n = 3, 4$.

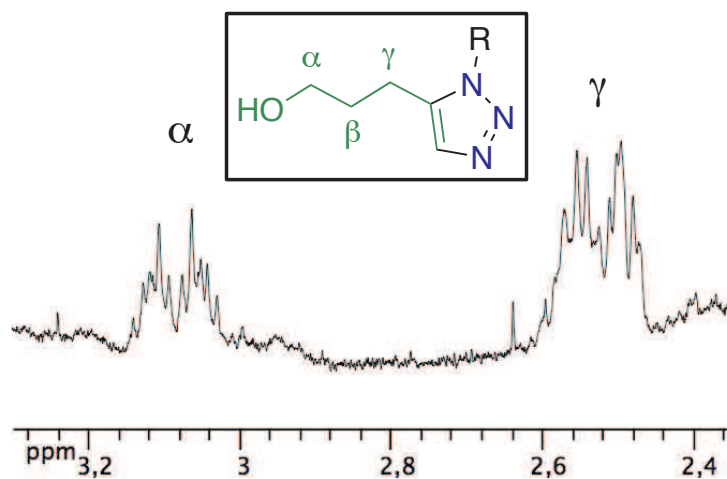


FIGURE 4.5 – Portion du spectre RMN 1H (CD₃CN, 500 MHz, 300 K) du calix[6]arène (\pm) -[Zn·Bis $_{C_3OH}^{ArCH_2NH_2}$](ClO₄)₂. Les signaux des méthylènes α et γ sont dédoublés.

nécessaire de décoordonner l'ion Zn^{2+} , protéger la fonction amine puis recomplexer l'ion Zn^{2+} afin de libérer la cavité. La stratégie alcool-amine permet donc d'éliminer trois étapes de synthèse à ce stade.

b. Avec $\text{NO}_2\text{ArC}_4\text{OH}$

Le composé bis-fonctionnalisé $(\pm)\text{-}[\text{Zn}\cdot\text{Bis}_{\text{NO}_2\text{ArC}_4\text{OH}}^{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ est synthétisé par réaction du complexe monofonctionnalisé $[\text{Zn}\cdot\text{M}_{\text{NO}_2\text{ArC}_4\text{OH}}](\text{ClO}_4)_2$ avec 3.0 équivalents de l'aminoacétylène C_4NH_2 pendant 5h30 au reflux du toluène (Schéma 4.4(a)). Comme précédemment, le complexe est caractérisé par les méthodes usuelles (spectrométrie de masse et RMN).

Ce composé peut également être synthétisé en une étape « one-pot » à partir du précurseur de symétrie C_{3v} $[\text{Zn}\cdot\text{X}_6\text{N}_3](\text{ClO}_4)_2$ (Schéma 4.4(b)). Ce dernier est mis à réagir avec 10 équivalents d'alcool $\text{NO}_2\text{ArC}_4\text{OH}$ au reflux du toluène pendant 4 heures. Cet alcool a été utilisé car, comme nous l'avons vu au Chapitre 2, il conduit au produit monofonctionnalisé sans besoin de purification. La réaction est suivie par CCM et lorsque l'intégralité du réactif tris-azoture a été consommé, trois équivalents de l'amine C_4NH_2 sont ajoutés au mélange. Après 5h30 de réaction et précipitation à Et_2O , le complexe pur $(\pm)\text{-}[\text{Zn}\cdot\text{Bis}_{\text{NO}_2\text{ArC}_4\text{OH}}^{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ est isolé avec un rendement de 95%. L'excès d'hydroxyacétylène ne diminue donc pas la sélectivité de la deuxième fonctionnalisation avec une amine.

Ainsi, un calix[6]arène présentant une chiralité inhérente a pu être obtenu en une étape à partir du précurseur de symétrie C_{3v} .

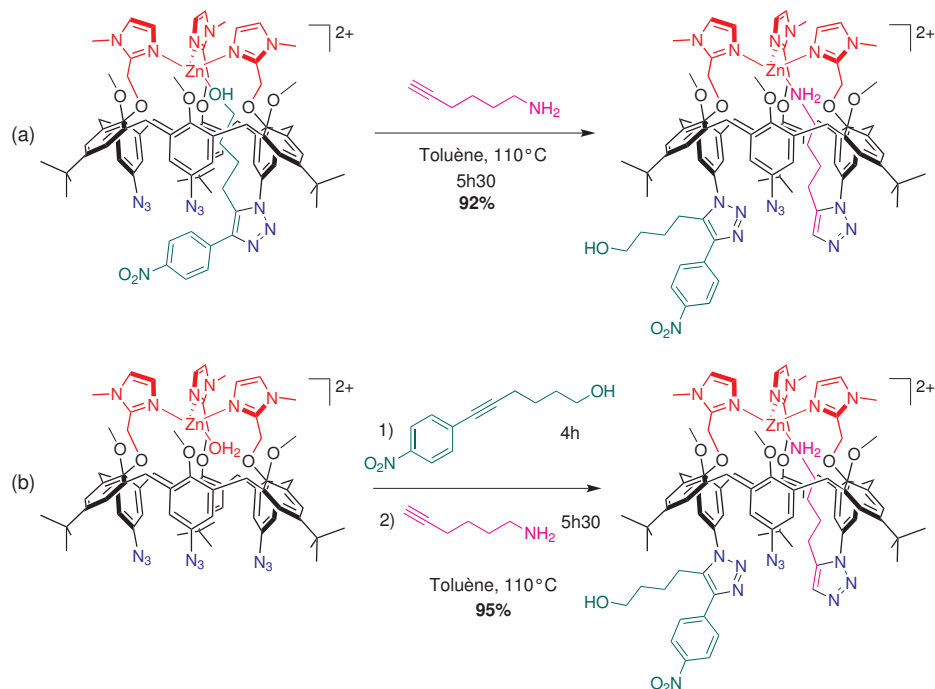


SCHÉMA 4.4 – Synthèse du calix[6]arène $(\pm)\text{-}[\text{Zn}\cdot\text{Bis}_{\text{NO}_2\text{ArC}_4\text{OH}}^{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$: (a) à partir du complexe monofonctionnalisé $[\text{Zn}\cdot\text{M}_{\text{NO}_2\text{ArC}_4\text{OH}}](\text{ClO}_4)_2$; (b) à partir du complexe $[\text{Zn}\cdot\text{X}_6\text{N}_3](\text{ClO}_4)_2$ en réaction « one-pot ».

4.1.3 Comparaison des stratégies

La stratégie amine-amine permet d'obtenir un calix[6]arène présentant une chiralité inhérente en cinq étapes à hauts rendements à partir de $[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{N}_3](\text{ClO}_4)_2$, sans purification par chromatographie.

La stratégie alcool-amine avec les hydroxyacétylènes **C₃OH** et **C₄OH** permet d'obtenir un calix[6]arène présentant une chiralité inhérente en deux étapes de synthèse. En revanche, les réactions monoclick avec les alcools **C₃OH** et **C₄OH** sont moins propres, leurs rendements sont plus faibles et une purification par chromatographie ainsi qu'une étape de recomplexation de l'ion Zn^{2+} sont nécessaires. Les deux méthodes sont donc équivalentes en terme de temps et de difficulté de mise en œuvre.

En revanche, la stratégie alcool-amine avec l'hydroxyacétylène **NO₂ArC₄OH** est plus intéressante car la première fonctionnalisation ne nécessite pas de purification. Grâce à cela, il est possible d'obtenir un calix[6]arène présentant une chiralité inhérente en deux étapes ou en une étape « one-pot ».

4.1.4 Obtention d'un récepteur

Ainsi, nous avons pu synthétiser différents calix[6]arènes présentant une chiralité inhérente en mélange racémique. Dans tous les cas, les produits sont issus d'une deuxième réaction monoclick avec un aminoacétylène. La cavité du calixarène est donc bloquée et le complexe n'a pas de propriétés réceptrices pour des ligands exogènes. Afin d'obtenir un récepteur chiral, il est donc nécessaire de protéger la nouvelle fonction amine afin de libérer la cavité (Figure 4.6).

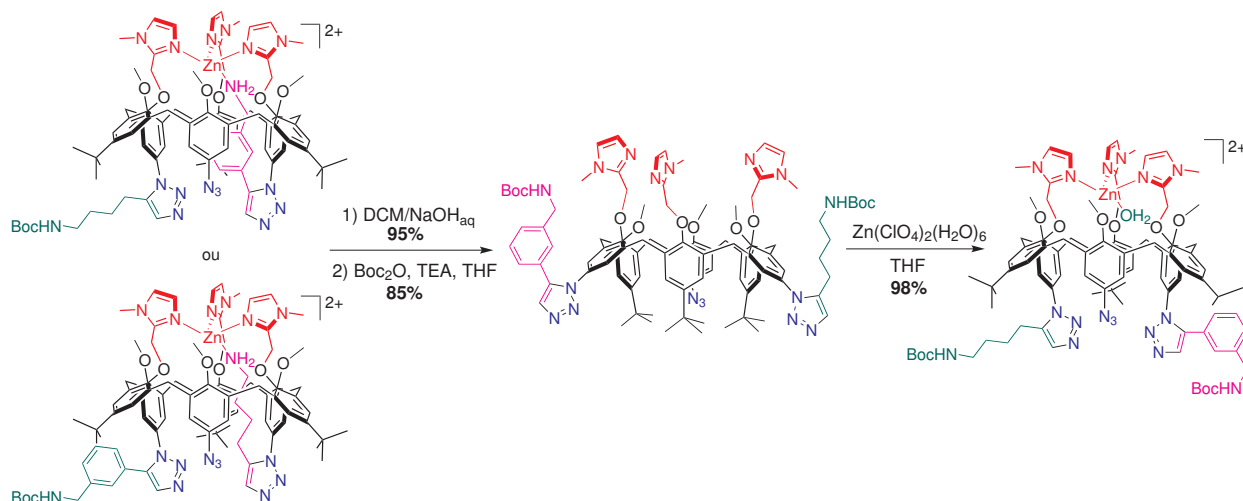


FIGURE 4.6 – Schémas de synthèse du calix[6]arène chiral $(\pm)\text{-}[\text{Zn} \cdot \text{Bis}^{\text{ArCH}_2\text{NHBoc}}_{\text{C}_4\text{NHBoc}} \cdot (\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$.

Nous avons adopté la même méthode que pour la libération de la cavité dans la stratégie amine-amine. L'ion Zn^{2+} est décoordiné des complexes $(\pm)\text{-}[\text{Zn} \cdot \text{Bis}^{\text{C}_4\text{NH}_2}_{\text{ArCH}_2\text{NHBoc}}](\text{ClO}_4)_2$ et $(\pm)\text{-}[\text{Zn} \cdot \text{Bis}^{\text{ArCH}_2\text{NH}_2}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}](\text{ClO}_4)_2$ en milieu biphasique DCM/ NaOH_{aq} . Les ligands calix[6]arènes correspondants sont obtenus avec 95% de rendement. Les calixarènes ont été caractérisés au stade des complexes zinciques. Après décomplexation, leurs spectres RMN sont larges et difficilement interprétables, même à haute température. Ceci est caractéristique de la perte de l'ion Zn^{2+} . Les li-

gands ont été caractérisés par HRMS : $m/z = 1580.8717$ (valeur calculée pour $[\text{Bis}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}^{\text{ArCH}_2\text{NH}_2} + \text{H}]^+$: 1580.8723).²

Le ligand calix[6]arène $(\pm)\text{-Bis}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}^{\text{ArCH}_2\text{NHBoc}}$ est obtenu par réaction d'un des deux ligands précédemment obtenus avec Boc_2O et de la triéthylamine dans le THF (85% dans les deux cas). La molécule a été caractérisée par HRMS : $m/z = 1680.9250$ (valeur calculée : 1680.9248 pour $[\text{Bis}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}^{\text{ArCH}_2\text{NHBoc}} + \text{H}]^+$). Son spectre RMN ^1H est large et d'une grande complexité, même à haute température. Cette technique n'a donc pas été utilisée pour caractériser le composé à ce stade.

Le complexe $[\text{Zn} \cdot \text{Bis}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}^{\text{ArCH}_2\text{NHBoc}} \cdot (\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$ est isolé avec 98% de rendement après réaction avec un équivalent de perchlorate de zinc hexahydraté. Il est caractérisé par spectrométrie de masse : $m/z = 1742.8$ (valeur calculée : 1742.7 pour $[\text{Bis}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}^{\text{ArCH}_2\text{NHBoc}} + \text{Zn} + \text{ClO}_4]^+$). Son spectre RMN ^1H est assez large dans CD_3CN à 300 K (Schéma 4.5). À cause de cela, certaines résonances n'ont pas pu être attribuées, en particulier dans la zone aromatique. Cependant on distingue clairement les méthylènes α et δ de la chaîne aliphatique, qui est bien hors de la cavité, ainsi que le groupe CH_2 de la chaîne benzylique à 4.10 ppm. De même, deux groupes NH sont observés à 5.26 et 5.51 ppm. Ces signaux attestent de la présence des deux chaînes différentes, chacune avec une intégration 1:1 par rapport à la structure calix[6]arène. La symétrie C_1 de la molécule peut être observée par la désymétrisation totale du spectre : il y a cinq singulets pour les groupes *t*Bu (3 sur le calixarène, 2 sur les groupes Boc), trois singulets pour le proton ImH et six signaux pour les protons HAr_{N_3} et HAr_{tria} .

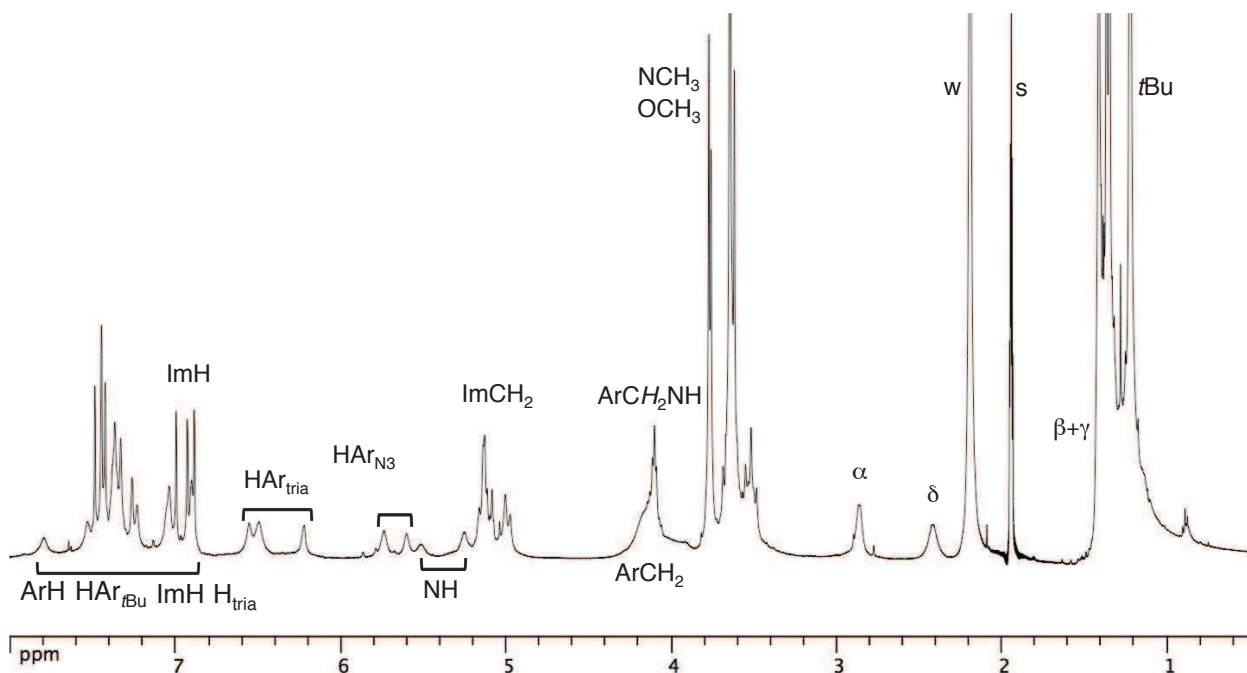


SCHÉMA 4.5 – RMN ^1H (CD_3CN , 500 MHz, 300 K) du complexe chiral $(\pm)\text{-}[\text{Zn} \cdot \text{Bis}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}^{\text{ArCH}_2\text{NHBoc}}](\text{ClO}_4)_2$.

2. Le calix[6]arène bis-fonctionnalisé $\text{Bis}_{\text{ArCH}_2\text{NHBoc}}^{\text{C}_4\text{NH}_2}$ est un isomère et possède donc le même rapport m/z .

4.1.5 Mise en évidence de la chiralité du récepteur

Nous avons testé les propriétés réceptrices du complexe $(\pm)\text{-}[\text{Zn}\cdot\text{Bis}^{\text{ArCH}_2\text{NHBoc}}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}\cdot(\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$ vis-à-vis d'amines primaires à longue chaîne aliphatique. Ainsi, nous avons synthétisé les complexes d'inclusion avec la *n*-heptylamine $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NH}_2$, la *n*-octylamine $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NH}_2$ et la *n*-octodécylamine $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{NH}_2$ par ajout d'environ 2.0 équivalents d'invité à une solution du complexe précurseur dans CD_3CN (Figure 4.7). Les trois invités sont achiraux et le calix[6]arène est en mélange racémique. Les complexes d'inclusion formés sont donc des paires d'énantiomères, obtenus en mélange racémique.

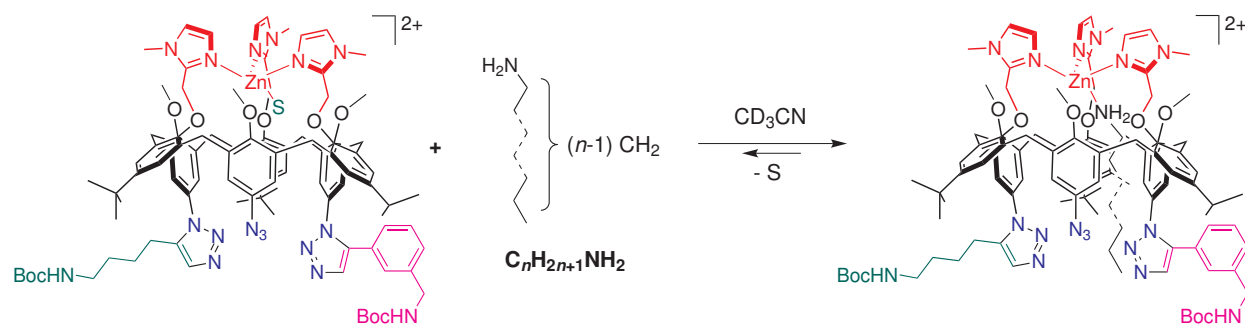


FIGURE 4.7 – Formation des complexes d'inclusion $(\pm)\text{-}[\text{Zn}\cdot\text{Bis}^{\text{ArCH}_2\text{NHBoc}}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}\cdot(\text{C}_n\text{H}_{2n+1}\text{NH}_2)](\text{ClO}_4)_2$ avec $n = 7, 8, 18$ dans $\text{S} = \text{CD}_3\text{CN}$.

Ces derniers sont analysés par RMN ^1H . La disparition des résonances du complexe précurseur, ainsi que l'apparition de nombreuses résonances à champ fort (Figure 4.8), suggèrent que la coordination des trois amines est quantitative dans ces conditions. Les résonances de l'amine encapsulée sont attribuées grâce à une expérience COSY. Par exemple dans le cas de l'octylamine, la forme et le déplacement chimique caractéristiques du groupe NH_2 coordonné à 2.75 ppm, ainsi que les corrélations par couplage 3J de proche en proche permettent l'attribution complète de cette portion du spectre (Figure 4.9).

L'hôte étant chiral, les deux protons de chaque groupe méthylène de l'amine deviennent diastérotopiques après complexation. On s'attend donc à ce que les signaux de chaque méthylène soient dédoublés. En analysant les résonances de l'invité encapsulé, on constate que la résonance du méthylène en position 4 est élargie, tandis que le signal du méthylène en position 5 est dédoublé. Cette observation est valable pour les trois invités. En revanche, les autres signaux ne sont pas affectés. Le dédoublement ressenti par l'invité en C_{18} est plus faible que pour les autres. En effet, les positions 4 et 5 sont relativement dans la partie médiane de la longue chaîne et leurs substituants sont des groupes $(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$ et $(\text{CH}_2)_p\text{NH}_2$ avec $m = 3, 4$ et $p = 12, 13$. Les différences entre ces groupes sont assez faibles. Les protons des positions 4 et 5 ressentent donc moins fortement la diastéréotopie par RMN.

Ainsi, l'invité achiral ressent l'environnement chiral conféré par son hôte, ce qui est le mieux traduit sur les protons H_4 et H_5 qui font face au grand col où est située la disposition dissymétrique de substituants.³

3. On sait que dans ces conditions d'observation (300 K, 500 MHz), l'inversion hélicoïdale est moyennée. Elle n'est donc pas responsable du dédoublement observé.

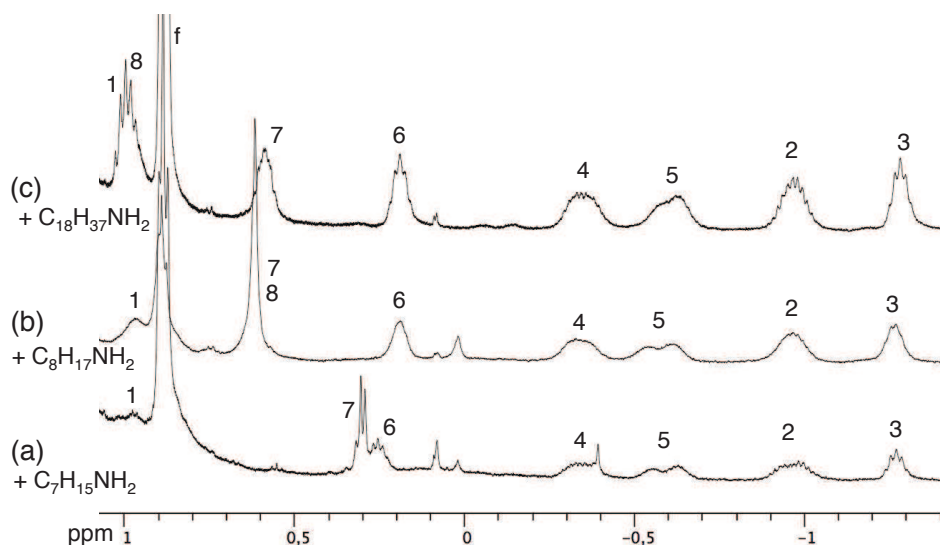


FIGURE 4.8 – Zone des champs forts des spectres RMN ^1H (CD_3CN , 500 MHz, 300 K) des complexes d'inclusion $(\pm)\text{-}[\text{Zn}\cdot\text{Bis}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}^{\text{ArCH}_2\text{NHBoc}}\cdot(\text{RNH}_2)](\text{ClO}_4)_2$ où l'amine RNH_2 est : (a) $n\text{-C}_7\text{H}_{15}\text{NH}_2$; (b) $n\text{-C}_8\text{H}_{17}\text{NH}_2$; (c) $n\text{-C}_{18}\text{H}_{37}\text{NH}_2$. Les groupes méthylène sont numérotés à partir du groupe NH_2 (numéro 0). f = amine libre.

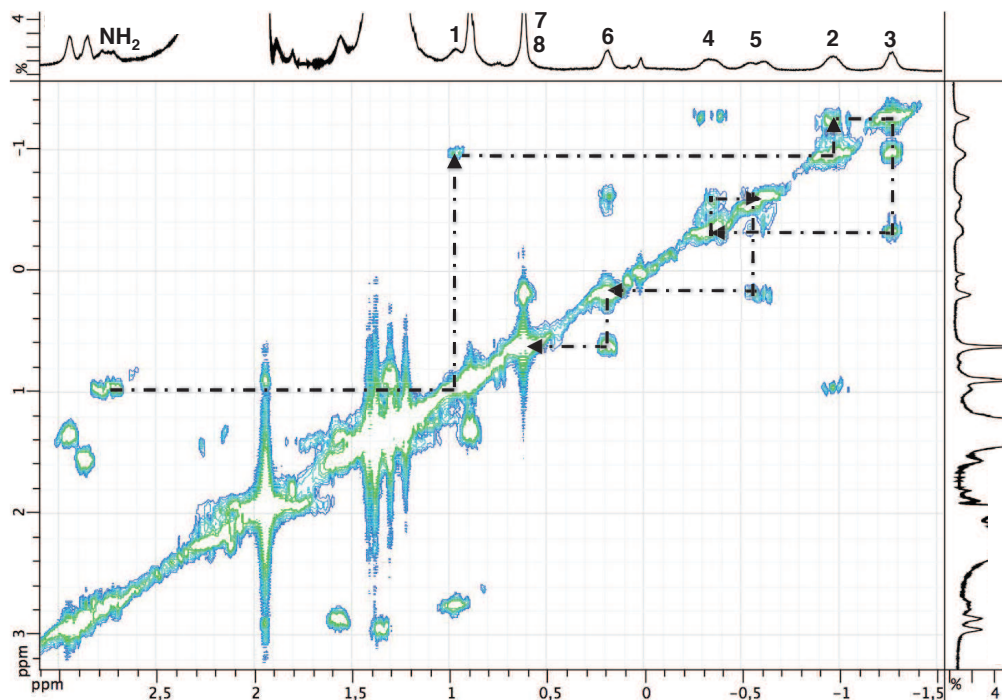


FIGURE 4.9 – COSY (CD_3CN , 500 MHz, 300 K, zone des champs forts) pour le complexe d'inclusion $(\pm)\text{-}[\text{Zn}\cdot\text{Bis}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}^{\text{ArCH}_2\text{NHBoc}}\cdot(n\text{-C}_8\text{H}_{17}\text{NH}_2)](\text{ClO}_4)_2$. Les groupes méthylènes sont numérotés à partir du groupe NH_2 (numéro 0).

4.2 Stratégie pour l'étude de l'interaction avec un invité chiral

4.2.1 Différentes sources d'asymétrie

Nous avons donc synthétisé un complexe présentant une chiralité inhérente susceptible de servir pour la reconnaissance d'un ligand exogène. Au paragraphe précédent, nous avons décrit son interaction avec des invités achiraux. Nous nous penchons désormais sur le cas de l'interaction avec un ligand chiral L^* qui vient se complexer à l'ion Zn^{2+} dans la cavité du calixarène (Figure 4.10).

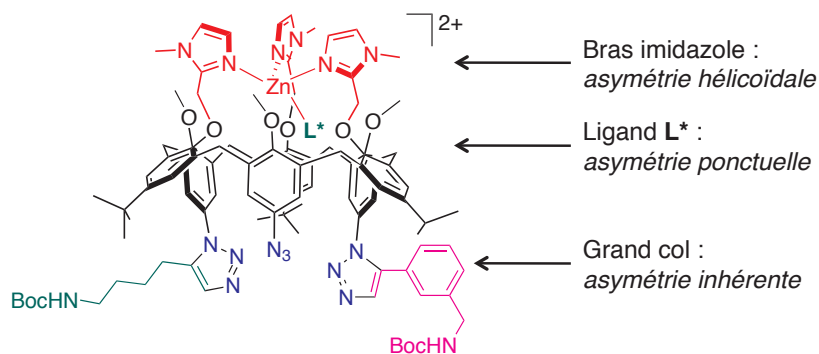


FIGURE 4.10 – Les trois sources d'asymétrie du complexe d'inclusion entre (\pm) - $[Zn \cdot Bis_{C_4NHBoc}^{ArCH_2NHBoc}](ClO_4)_2$ et un ligand exogène chiral L^* .

Un tel complexe possède trois sources d'asymétrie de natures différentes :

- Les bras de coordination s'arrangent en hélice droite ou gauche autour de l'ion Zn^{2+} . C'est donc une *asymétrie hélicoïdale*.
- Pour ne pas compliquer le problème, les ligands chiraux L^* choisis ne posséderont qu'un carbone asymétrique. C'est une *asymétrie ponctuelle*.
- L'arrangement dissymétrique des substituants autour du grand col, associé à la courbure du système, crée une *asymétrie inhérente*.

Chaque asymétrie est binaire et ce système ne présente pas de composé *meso*. Ce complexe possède donc $2^3 = 8$ stéréoisomères. Dans le cas où le ligand L^* est énantiopur, il n'y en a que quatre.

4.2.2 Description des asymétries

Ainsi, outre la chiralité du ligand L^* , le complexe $[Zn \cdot Bis_{C_4NHBoc}^{ArCH_2NHBoc}](ClO_4)_2$ possède deux sources indépendantes d'asymétrie, auxquelles sont associées des mécanismes d'échange et des temps caractéristiques différents. L'étude d'un tel système est donc complexe et il est nécessaire de détailler au préalable les phénomènes d'inversion possibles pour chaque asymétrie.

a. Inversion hélicoïdale

L'inversion hélicoïdale a été décrite au Chapitre 2, page 68. C'est un phénomène dynamique, et l'inversion entre l'hélice droite et l'hélice gauche ne nécessite pas la décoordination de l'ion Zn^{2+} . Nous avons proposé qu'un ligand exogène interagisse par le site de coordination *trans-exo* pour catalyser l'échange entre les hélices (Figure 4.12(a)). En général à température ambiante,

l'inversion est rapide en solution à l'échelle de temps de l'expérience RMN mais les hélices peuvent être observées à plus basse température. Nous avons pu établir que l'enthalpie libre d'activation de la réaction d'inversion est de l'ordre de grandeur de $\Delta_r G^\ddagger \sim 50 - 55 \text{ kJ.mol}^{-1}$ à 260 - 270 K dans l'acétonitrile et dans le cas d'un complexe avec une amine primaire à quatre carbones coordonnée dans la cavité. L'équation d'Eyring permet ensuite d'obtenir un ordre de grandeur de la constante cinétique associée à 300 K :

$$k = \frac{k_B T}{h} \exp\left(-\frac{\Delta_r G^\ddagger}{RT}\right) \sim 2.5 \times 10^2 \text{ s}^{-1}$$

Enfin, on obtient le temps de demi-réaction, caractéristique de l'inversion :

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} \sim 3 \text{ ms}$$

L'inversion hélicoïdale est donc un phénomène très rapide, dont l'échelle de temps caractéristique est de quelques millisecondes à 265 K. À 300 K, la température classique d'étude, l'inversion hélicoïdale sera plus rapide encore.

b. Inversion de la configuration de \mathbf{L}^* par échange hôte-invité $(+)-\mathbf{L}^* \rightleftharpoons (-)-\mathbf{L}^*$

Le carbone asymétrique du ligand \mathbf{L}^* ne peut pas s'épimériser. En revanche, \mathbf{L}^* peut être substitué par son énantiomère s'il est présent. Nous avons donc cherché à évaluer le temps caractéristique de l'échange de deux amines exogènes dans l'acétonitrile, notre solvant d'étude.

Pour cela, nous avons synthétisé le complexe $[\text{Zn} \cdot \mathbf{X}_6\text{NH}_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$ dans le THF à partir du ligand $\mathbf{X}_6\text{NH}_2$ d'après une méthode connue [3] et mis en solution dans CD_3CN à la concentration 9.0 mM. Deux équivalents de *n*-heptylamine $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NH}_2$ sont alors ajoutés (Schéma 4.6). L'apparition de résonances à champ fort, le déblindage des signaux ImCH_2 , ImH et HAr_{NH_2} et l'absence des résonances du complexe précurseur sur le spectre RMN ^1H de la solution indiquent que la complexation est quantitative (Figure 4.11(a,b)). 2.5 équivalents de *n*-propylamine sont alors introduits dans le tube au temps $t = 0$. Des spectres RMN de la solution sont alors pris toutes les deux minutes (Figure 4.11(c,d,e)). On constate à $t = 2 \text{ min}$ l'apparition d'une nouvelle signature, similaire à la précédente mais dont certaines résonances sont différentes, notamment le signal des protons HAr_{NH_2} à 5.80 ppm. De nouvelles résonances à champ fort, notamment un triplet à -0.90 ppm, attestent de la formation du complexe d'inclusion avec *n*-PrNH₂. Ainsi, en deux minutes, une partie de la *n*-heptylamine a été remplacée par *n*-PrNH₂. À $t = 4 \text{ min}$, on constate que les proportions ont changé en faveur du complexe d'inclusion avec *n*-PrNH₂. L'équilibre n'était donc pas établi à $t = 2 \text{ min}$. En revanche, au-delà de quatre minutes, le spectre n'évolue plus et est à chaque instant superposable. Dans ces conditions, l'équilibre thermodynamique est donc atteint en moins de quatre minutes.

En deux minutes, la quantité du complexe d'inclusion avec *n*-PrNH₂ est sensiblement égale à la moitié de sa valeur finale. On peut en déduire un temps caractéristique de cet échange à 300 K, à la concentration $c = 9 \text{ mM}$ dans l'acétonitrile, et en présence de 4.5 équivalent de ligand amine au total :

$$t_{1/2} \sim 2 \text{ min}$$

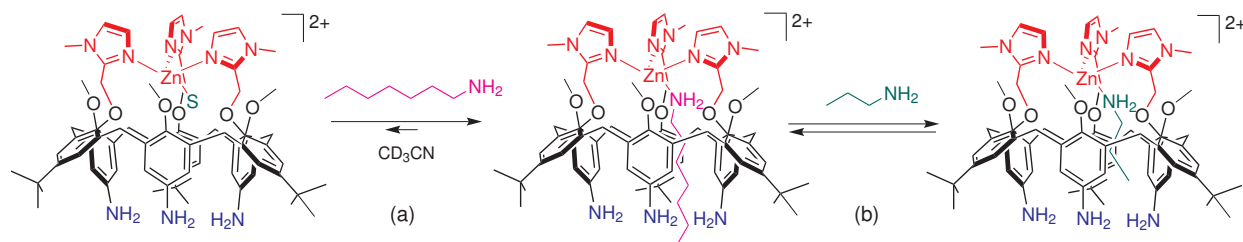


SCHÉMA 4.6 – (a) Inclusion quantitative de la *n*-heptylamine $C_7H_{15}NH_2$ dans le complexe $[Zn \cdot X_6NH_2 \cdot (S)](ClO_4)_2$; (b) Ajout de *n*-propylamine $C_3H_7NH_2$ à $t = 0$. La cinétique de l'établissement de l'équilibre est étudiée par RMN. S = CD_3CN

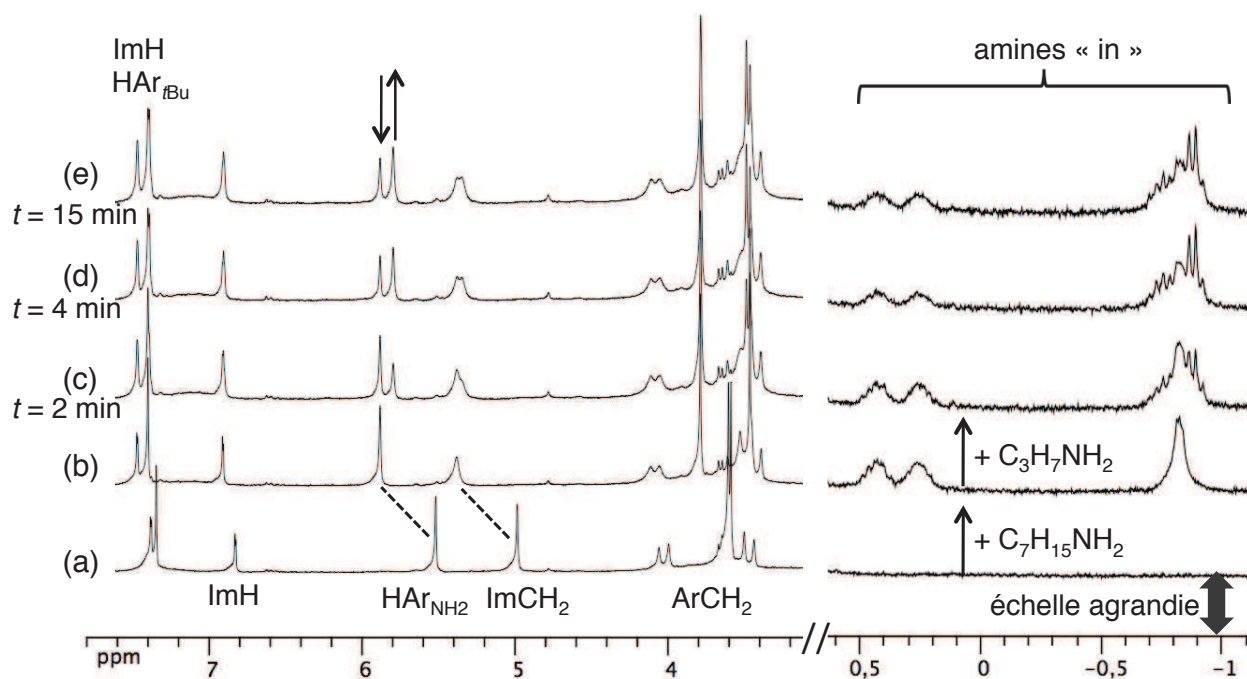


FIGURE 4.11 – Spectres RMN 1H (CD_3CN , 250 MHz, 300 K) : (a) Complexe $[Zn \cdot X_6NH_2](ClO_4)_2$; (b) après ajout de 2.0 équivalent de *n*-heptylamine $C_7H_{15}NH_2$; (c) ajout de 2.5 eq de *n*-propylamine $C_3H_7NH_2$ à $t = 0$ (spectre enregistré à $t = 2$ min; (d) aucun ajout, $t = 4$ min; (e) aucun ajout, $t = 15$ min.

Le mécanisme de l'échange est nécessairement de type dissociatif car la cavité ne peut pas accueillir deux ligands simultanément. Nous pouvons donc proposer un mécanisme où un ligand L' (acétonitrile ou amine) se coordine sur le site *trans-exo*, créant un intermédiaire pentacoordiné, afin de labiliser la liaison Zn-N (Figure 4.12(b)). L' servirait également à compléter la sphère de coordination de l'ion Zn^{2+} lorsque la *n*-heptylamine se décoordine. L'échange de ligand aurait alors lieu puis L' se décoordinerait. Pour ces raisons, nous pensons que le temps de demi-vie évalué par cette simple expérience dépend du solvant, de la quantité d'amine libre en solution et de la concentration, et ne doit pas être interprété comme une valeur de référence. Cette expérience permet cependant de donner un ordre de grandeur à cet échange dans les conditions que nous avons utilisées pour étudier l'interaction entre un ligand chiral L^* et son hôte (concentration de quelques mM dans l'acétonitrile, 4-5 équivalents d'amine ajoutés).

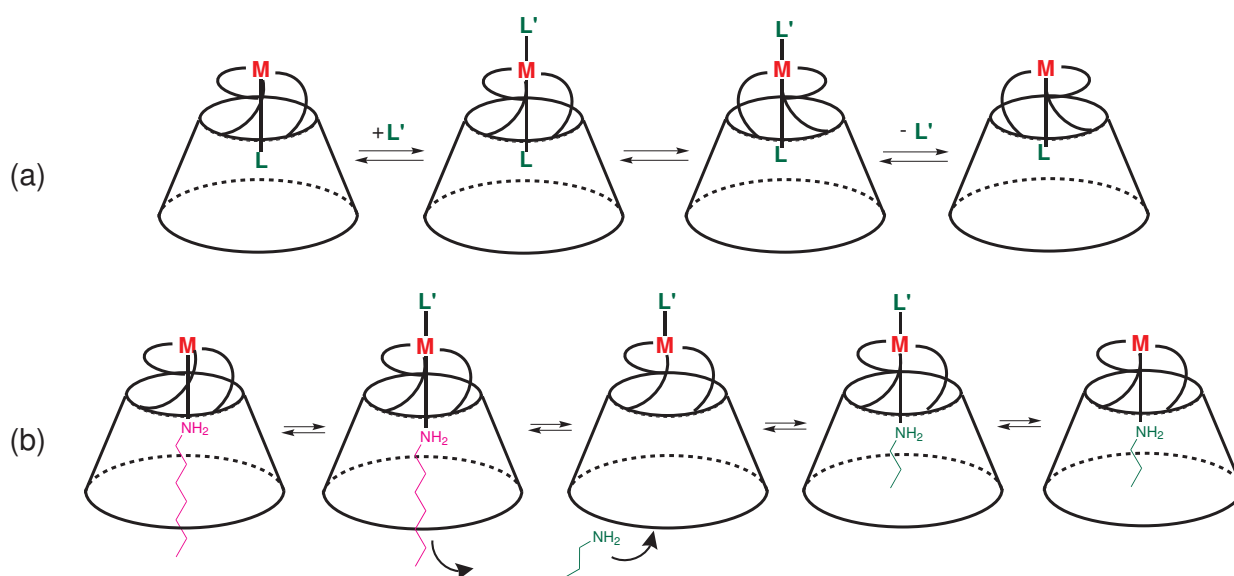


FIGURE 4.12 – (a) Proposition de mécanisme pour l'inversion hélicoïdale ; (b) Proposition de mécanisme pour l'échange entre la *n*-heptylamine et la *n*-propylamine faisant intervenir un ligand L' qui interagit par le site *trans-exo*.

c. Inversion cône-cône

i. Ligand calix[6]arène tris-imidazole. L'inversion du motif de substitution se fait par retournement du cône du calix[6]arène. L'inversion entre les conformations cône des calix[6]arènes a donné lieu à de nombreuses études [4, 5]. Dans le cas du calix[6]arène $X_6Me_3Pic_3$, fonctionnalisé au petit col avec trois bras pyridine, Loïc Le Clainche a été montré par une expérience de RMN EXSY qu'il y a un échange chimique entre les protons axiaux et équatoriaux des groupes méthylène pontants ($ArCH_2$) en solution [6]. Ceci signifie donc que les deux conformations cône sont en équilibre et l'échange a lieu lorsque les groupes méthoxy et les bras pyridine traversent l'anneau du macrocycle (Figure 4.13(a)). Les bras imidazole de taille comparable sont également susceptibles de traverser l'anneau. Le ligand $Bis_{C_4NHBoc}^{ArCH_2NHBoc}$ peut donc se racémiser en solution (Figure 4.13(b)).

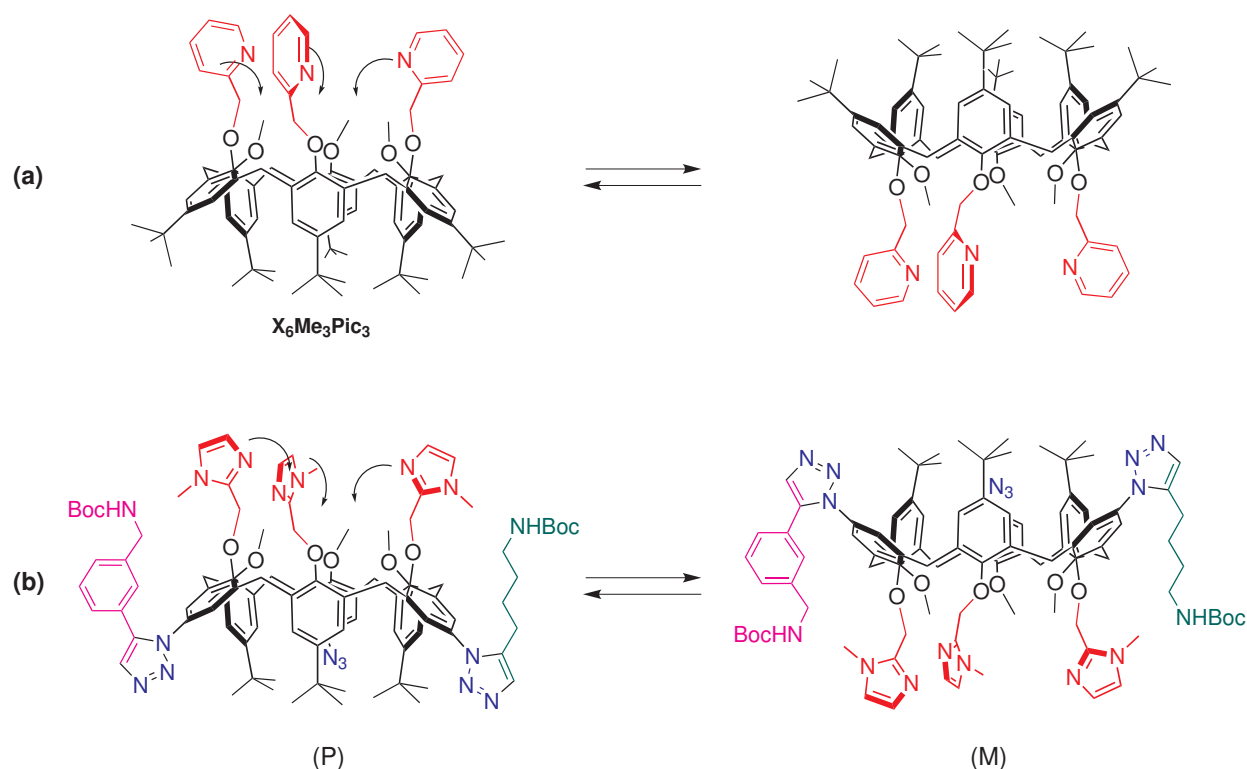


FIGURE 4.13 – (a) Équilibre entre les deux conformations cône du ligand $X_6Me_3Pic_3$; (b) équilibre de racémisation du ligand $Bis^{ArCH_2NHBoc}_{C_4NHBoc}$.

ii. **Complexe zincique.** Lorsqu'un ion Cu^+ est coordonné aux trois bras pyridine du ligand $X_6Me_3Pic_3$, aucune corrélation entre les protons $ArCH_{ax}$ et $ArCH_{eq}$ n'a pu être mise en évidence lors d'une expérience EXSY [6]. À l'échelle de temps de cette expérience RMN (inférieure à la seconde), l'inversion n'a donc pas été observée. Pour autant, cela ne signifie pas qu'elle n'a pas lieu.

Lorsque les bras coordinent un ion métallique, les unités Ar_{tBu} ne sont pas indépendantes. Il ne semble pas raisonnable d'imaginer que l'inversion cône-cône se fasse par le passage de l'ion Zn^{2+} et de sa première sphère de coordination à travers l'anneau du macrocycle, la structure se retournant alors comme un gant. Ainsi, lorsque le complexe zincique est formé, le retournement nécessite au moins la décooordination d'un bras imidazole. Est-ce faisable? Est-ce qu'un complexe zincique d'un calix[6]arène tris-imidazole peut subir une inversion cône-cône, et si oui, à quelle échelle de temps?

Contrairement à la majorité des liaisons covalentes, les liaisons de coordination avec les cations métalliques de configuration d^{10} sont labiles. Les réactions de formation des complexes sont en général sous contrôle thermodynamique, particulièrement lorsque le solvant est coordonnant comme l'acétonitrile, et passent constamment par des intermédiaires où la liaison de coordination est rompue. La décooordination d'un bras imidazole, puis son retournement, sont donc envisageables. Puisqu'il est peu probable que l'ion Zn^{2+} , entouré de sa première sphère de coordination, passe à travers l'anneau du calixarène, il faut donc que l'ion métallique d'un premier complexe soit échangé avec un deuxième afin de former l'énantiomère du premier. C'est ce que nous avons essayé d'analyser : est-ce que les métaux s'échangent entre deux complexes identiques en l'absence de ligand libre et de métal libre? Si oui, peut-on évaluer un temps caractéristique pour cet échange?

Afin de répondre à ces questions, il est nécessaire d'être en mesure de distinguer à la fois les deux

métaux et les deux ligands qui s'échangent. Nous avons synthétisé selon une méthode classique [7] le complexe de cadmium (II) du calix[6]arène $\mathbf{X}_6\mathbf{N}_3$, noté $[\text{Cd}\cdot\mathbf{X}_6\mathbf{N}_3](\text{ClO}_4)_2$, et le complexe de zinc (II) du calix[6]arène $\mathbf{X}_6\mathbf{Me}_3\mathbf{Imme}_3$, noté $[\text{Zn}\cdot\mathbf{X}_6\mathbf{Me}_3\mathbf{Imme}_3](\text{ClO}_4)_2$, en mélangeant chaque ligand avec 1.0 équivalent du sel de perchlorate hexahydraté dans le THF. Les complexes de stoechiométrie 1:1 sont isolés quantitativement par précipitation à Et_2O et ont été caractérisés par RMN ^1H dans CD_3CN . Nous voulons donc tester l'échange des métaux entre les calixarènes (Figure 4.14).

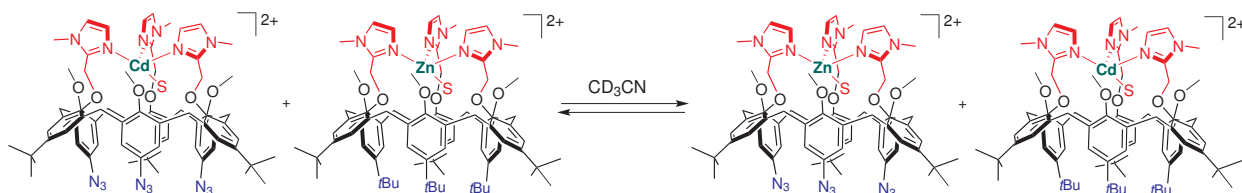


FIGURE 4.14 – Équilibre d'échange de métaux entre deux calix[6]arènes tris-imidazole. S = CD_3CN .

Ainsi, nous avons ajouté $[\text{Zn}\cdot\mathbf{X}_6\mathbf{Me}_3\mathbf{Imme}_3](\text{ClO}_4)_2$ à une solution dans CD_3CN du complexe $[\text{Cd}\cdot\mathbf{X}_6\mathbf{N}_3](\text{ClO}_4)_2$ au temps $t = 0$ et déclenché un chronomètre. L'analyse du mélange se fait par RMN ^1H . Le premier spectre a été enregistré à $t = 2$ min (Figure 4.15) et indique la présence des deux complexes ajoutés et également de deux autres signatures. Une de ces signatures a été attribuée au complexe décrit $[\text{Zn}\cdot\mathbf{X}_6\mathbf{N}_3](\text{ClO}_4)_2$. Les résonances de la deuxième signature (notées par des symboles * sur la figure) sont facilement identifiables par leur nombre et par leur intégration : on distingue deux singulets d'intégration 3H correspondant aux protons ImH, deux singulets d'intégration 6H correspondant aux unités portant soit les groupes méthoxy (ArOCH_3), soit les bras imidazole (ArImme), ainsi qu'un singulet d'intégration 6H correspondant aux groupes ImCH_2 . Puisqu'il n'y a pas de trace de ligand libre sur le spectre, et pour respecter la stoechiométrie entre les calixarènes et les métaux, nous en déduisons que la signature observée correspond au complexe $[\text{Cd}\cdot\mathbf{X}_6\mathbf{Me}_3\mathbf{Imme}_3](\text{ClO}_4)_2$. Ceci prouve donc que l'échange de métaux a bien eu lieu (Figure 4.14).

Un second spectre enregistré à $t = 45$ min est superposable au précédent (non représenté), indiquant que l'équilibre a été atteint en moins de deux minutes. Cette expérience permet donc de conclure sur l'existence de l'équilibre et permet d'affirmer qu'il est atteint en moins de deux minutes.

Cette expérience a également été menée dans le solvant non coordonnant CDCl_3 et a conduit aux mêmes résultats : l'échange des métaux a lieu et est trop rapide pour être mesuré par cette méthode.

Cette expérience prouve ainsi que les bras imidazole sont constamment coordinés et décoordinés de l'ion métallique et que ce processus est dynamique. Il n'est donc pas exclu que l'inversion cône-cône existe pour le complexe zincique comme pour le ligand seul.

En conclusion, le complexe d'inclusion entre l'hôte chiral racémique $[\text{Zn}\cdot\mathbf{Bis}^{\text{ArCH}_2\text{NHBoc}}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}](\text{ClO}_4)_2$ et un invité chiral met donc en jeu trois asymétries différentes indépendantes, reliées en solution à des phénomènes dynamiques indépendants et aux temps caractéristiques différents. Ainsi, pour étudier l'effet de l'invité sur l'asymétrie inhérente, il faudra au préalable étudier son effet sur l'asymétrie hélicoïdale de complexes symétriques. De plus, la nature dynamique des phénomènes d'inversion requerra de comparer les échelles de temps du phénomène à celle du moyen d'étude. Enfin, il faudra tenir compte des conditions de concentration et de température à cause de la présence d'équilibres

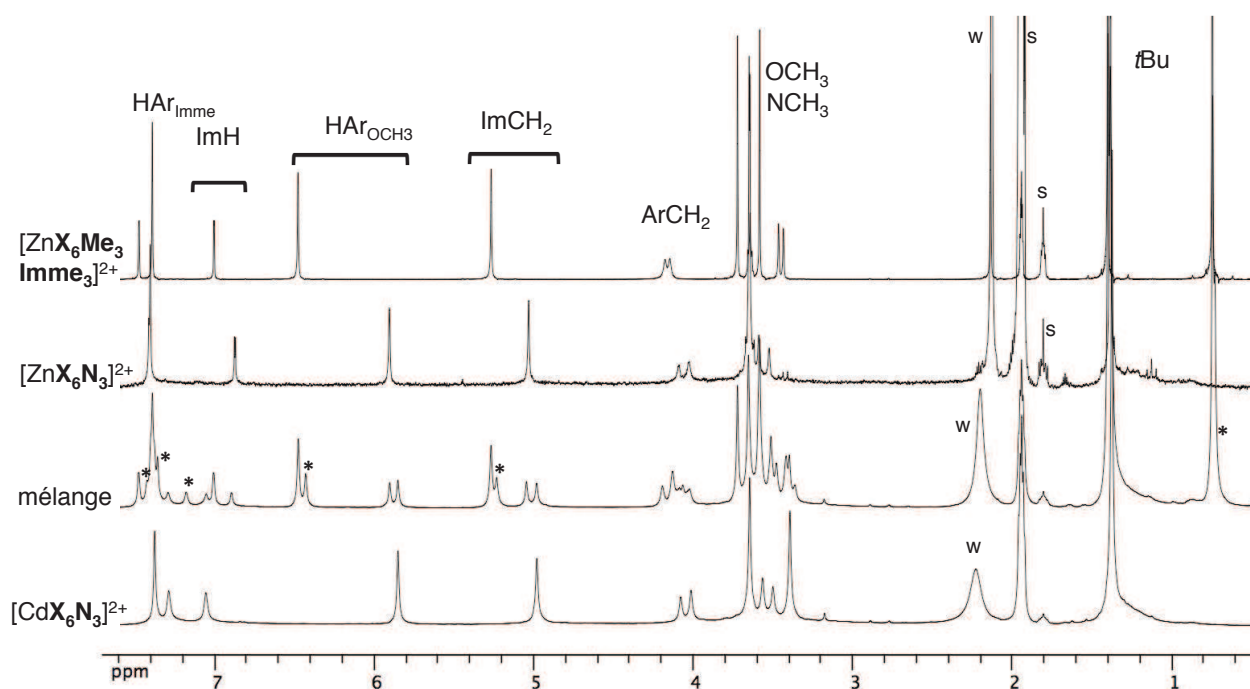


FIGURE 4.15 – RMN ^1H (CD_3CN , 300 K). De bas en haut : $[\text{Cd}\cdot\text{X}_6\text{Me}_3\text{N}_3](\text{ClO}_4)_2$ (250 MHz) ; mélange $[\text{Cd}\cdot\text{X}_6\text{Me}_3\text{N}_3](\text{ClO}_4)_2$ et $[\text{Zn}\cdot\text{X}_6\text{Me}_3\text{Imme}_3](\text{ClO}_4)_2$ (250 MHz) après 2 minutes ; $[\text{Zn}\cdot\text{X}_6\text{N}_3](\text{ClO}_4)_2$ (250 MHz) ; $[\text{Zn}\cdot\text{X}_6\text{Me}_3\text{Imme}_3](\text{ClO}_4)_2$ (500 MHz). On note ArOCH_3 l'unité anisole et ArImme l'unité portant les bras imidazole. s = solvant résiduel, w = eau résiduelle.

chimiques pour chaque forme d'asymétrie.

4.2.3 Les invités chiraux

Les invités chiraux à complexer au récepteur chiral doivent idéalement répondre à un cahier des charges précis :

- posséder une fonction coordinante. Afin d'obtenir la plus forte association possible, nous avons choisi des amines primaires dont la position α est un groupe méthylène. En effet, une substitution à cette position diminue considérablement la constante de complexation [7].
- la position du carbone asymétrique est modulable ;
- les deux énantiomères sont disponibles énantiomériquement purs dans la mesure du possible.

Pour favoriser une forte interaction avec le phénomène de racémisation de l'hélice, nous travaillerons avec la (*S*)-2-méthylbutylamine dont le carbone asymétrique est proche de la fonction coordinante. En revanche, lorsque nous voudrions une interaction avec le grand col, nous travaillerons avec des invités chiraux conçus de la sorte : un carbone asymétrique greffé sur un espaceur de longueur variable portant à son extrémité un groupe CH_2NH_2 (Figure 4.16).

Afin de synthétiser des invités chiraux, nous avons choisi d'utiliser des acides aminés car ils possèdent plusieurs fonctions réactives permettant de les greffer à un espaceur, les deux énantiomères sont disponibles commercialement à bas prix et la diversité des chaînes latérales permet d'introduire des groupes de natures différentes sur le carbone asymétrique.

Nous avons donc développé une méthodologie pour greffer un acide aminé à un espaceur portant une fonction amine. Pour un premier exemple, nous avons utilisé l'acide aminé chiral le plus simple :

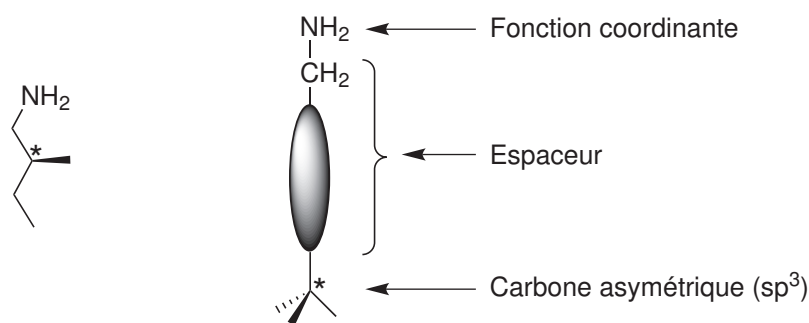


FIGURE 4.16 – Gauche : la (*S*)-2-méthylbutylamine. Droite : Conception d'un invité chiral pour interagir avec le grand col : une fonction coordinante amine primaire et un carbone asymétrique séparés par un espaceur de longueur variable.

l'alanine (la chaîne latérale est un groupe méthyle). Ainsi, la fonction acide carboxylique de la (L)-alanine protégée par un groupement Boc est tout d'abord activée par du chloroformiate d'éthyle, permettant le couplage peptidique avec la putrescine (ou 1,4-diaminobutane) monoprotégée par un groupement Fmoc (Schéma 4.7). L'amide correspondant (**1**) est obtenu avec un rendement de 66%. La fonction amine de l'espaceur est déprotégée par la pipéridine dans le DMF, restaurant ainsi la fonction coordinante, conduisant à (**2**) avec un rendement de 58%. Cette méthode a également permis d'obtenir l'invité énantiomère à partir de l'alanine de configuration (D). Le carbone asymétrique de cet invité chiral est en position 7 à partir de l'atome coordinant.

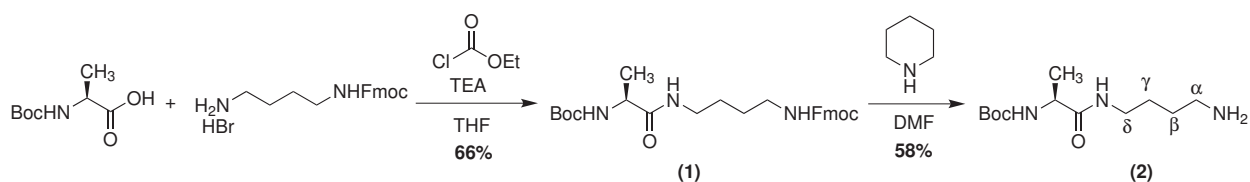


SCHÉMA 4.7 – Synthèse de l'invité dérivé de l'alanine naturelle.

4.3 Étude de l'asymétrie hélicoïdale avec la (*S*)-2-méthylbutylamine

Afin d'étudier l'influence de la complexation d'un ligand chiral sur l'équilibre d'inversion hélicoïdale, nous avons utilisé la (*S*)-2-méthylbutylamine, notée (*S*)-MBA. Dans un premier temps, nous avons étudié son influence sur des complexes zinciques de symétrie C_{3v} . Ce travail reprend et complète une étude débutée par Olivier Sénèque pendant sa thèse [8, 9]. Pour cela, nous avons mené des études RMN, puis des études de dichroïsme circulaire (CD) avec Dr. Yves Jacquot, maître de conférences au Laboratoire des BioMolécules (Université Pierre et Marie Curie - ENS).

4.3.1 Sur le complexe $[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{Me}_3\text{Imme}_3](\text{ClO}_4)_2$

a. Dans les solvants non-coordinants

Le complexe d'inclusion $[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{Me}_3\text{Imme}_3 \cdot ((S)\text{-MBA})](\text{ClO}_4)_2$ peut être formé par ajout de 1.1 équivalent de (*S*)-MBA à une solution du complexe $[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{Me}_3\text{Imme}_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$ dans

CDCl₃ (Schéma 4.8). La complexation est quantitative.

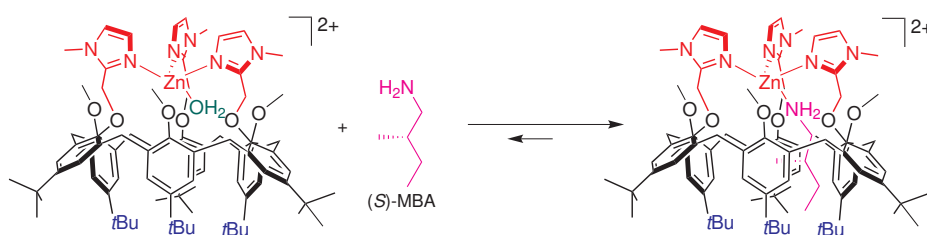


SCHÉMA 4.8 – Formation du complexe d'inclusion $[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{Me}_3\text{Imme}_3 \cdot ((S)\text{-MBA})](\text{ClO}_4)_2$.

Dans CDCl₃, le spectre est large à 300 K mais s'affine en refroidissant à 265 K (Figure 4.17). Les résonances à champ fort attestent de la complexation de l'amine. À cette température, l'inversion hélicoïdale est très lente à l'échelle de temps de l'expérience RMN, comme en atteste le dédoublement des signaux des ArCH_{ax} (à 3.9 et 4.5 ppm), ou encore des groupes ImCH₂ (à 5.0 et 6.0 ppm). Cependant, on observe la superposition de deux ensembles de signaux, pour l'hôte comme pour l'invité, ce qui atteste de la présence de deux complexes diastéréoisomères en équilibre et en proportions différentes. À cette température, l'excès diastéréoisomérique a pu être évalué à environ 20% par intégration des signaux. Il y a donc eu une *induction asymétrique* du (*S*)-MBA vers l'hélice du complexe entonnoir.

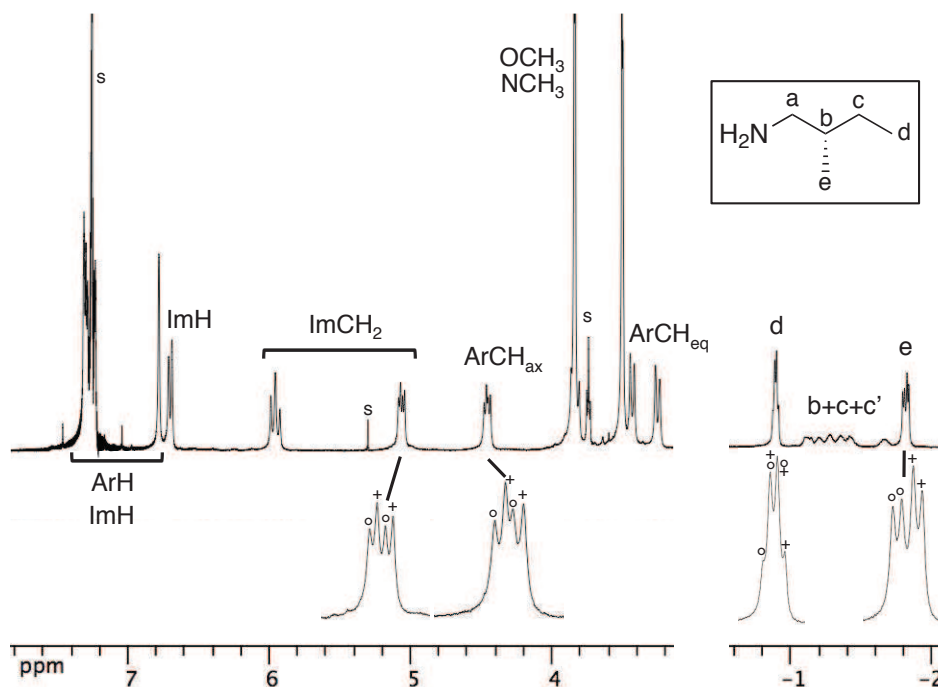


FIGURE 4.17 – RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz, 265 K) du complexe d'inclusion $[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{Me}_3\text{Imme}_3 \cdot ((S)\text{-MBA})](\text{ClO}_4)_2$. Deux diastéréoisomères sont présents : l'espèce majoritaire est notée + et l'espèce minoritaire est notée o. s = solvant résiduel.

Par RMN, on ne peut observer les deux hélices qu'à basse température. À haute température, les signaux sont moyennés et on ne peut pas évaluer l'excès diastéréoisomérique. Cette technique ne permet donc pas de savoir si l'induction asymétrique de la (*S*)-MBA vers l'hélice a lieu pour

$T > 265\text{K}$.

Ce système a donc été également étudié dans CH_2Cl_2 par dichroïsme circulaire (CD) à 298 K (Figure 4.18). Le spectre du complexe en solution de concentration 2.5 mM dans le DCM sans invité chiral est plat, à l'exception d'un petit artéfact négatif vers 238 nm probablement dû à la sortie de la zone de saturation de l'appareil. En revanche, l'ajout de 1.0 équivalent de (*S*)-MBA voit l'apparition d'un effet Cotton positif à la longueur d'onde $\lambda = 241\text{ nm}$ que nous cherchons à interpréter.

L'inclusion de l'invité chiral conduit donc à la formation de deux complexes diastéréoisomères qui n'ont donc pas nécessairement de spectres CD opposés. En toute rigueur, il est possible que les deux complexes présentent un effet Cotton positif vers 241 nm. Or, l'amine n'absorbant absolument pas à ces longueurs d'onde, le signal provient exclusivement des unités aromatiques du calix[6]arène et reflète donc, par torsion du cône du calix[6]arène, la proportion d'une hélice par rapport à une autre. Ainsi, ce signal qui est la résultante du mélange non-équimolaire de complexes diastéréoisomères représente la différence de population des deux hélices.

L'ajout d'un deuxième équivalent d'amine ne modifie pas le spectre, ce qui est cohérent car la complexation est totale avec 1.0 équivalent, ce qui a déjà été observé par RMN. L'invité énantiomère (*R*)-MBA n'étant pas commercial, nous n'avons pas pu vérifier que son inclusion conduit à un effet Cotton négatif symétrique à 241 nm.

L'étude RMN et l'étude CD ne sont pas menées dans le même solvant. En effet en CD dans le chloroforme, le maximum d'absorption est couverte par l'absorption du chloroforme, dont le « cutoff » est situé à 245 nm. Dans le dichlorométhane, le « cutoff » est à 233 nm et permet l'observation de l'effet Cotton à 241 nm.

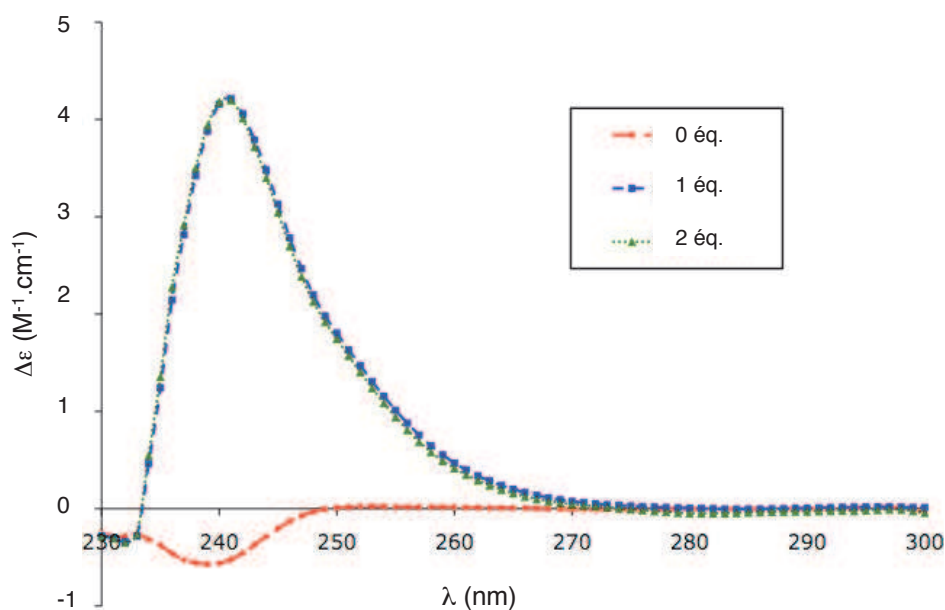


FIGURE 4.18 – Spectres de dichroïsme circulaire dans CH_2Cl_2 à 298 K du complexe $[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{Me}_3\text{Imme}_3](\text{ClO}_4)_2$ seul (2.5 mM) (0 équ) et après ajout de (*S*)-MBA (1 équ et 2 équ).

b. Dans l'acétonitrile

Les mêmes expériences ont été effectuées dans l'acétonitrile. Le complexe d'inclusion de stoechiométrie 1:1 n'a pas été formé quantitativement dans CD_3CN . En effet, au-delà de 5 équivalents ajoutés, il reste du complexe précurseur et l'apparition de résonances larges atteste de la destruction d'une partie du complexe. La complexation est donc beaucoup moins favorable dans l'acétonitrile que dans le DCM ou le chloroforme car dans ce cas, le solvant est un compétiteur.

Pour ces raisons, nous nous concentrons sur le complexe d'inclusion formé. Nous regardons donc les résonances de l'invité encapsulé. Le spectre est large à 300 K et il est nécessaire de refroidir à 233 K pour observer une signature fine. Parmi les résonances de l'invité encapsulé (Figure 4.19), seul le doublet du groupe méthyle *e* est dédoublé et permet d'observer les deux complexes diastéréoisomères. Une espèce est majoritaire, et son intégration permet d'évaluer l'excès diastéréoisomérique à cette température à environ 30%. L'*e.d.* est légèrement supérieur à celui mesuré dans CDCl_3 .

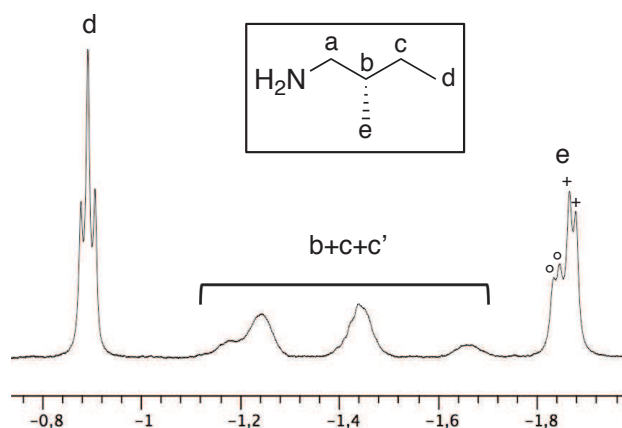


FIGURE 4.19 – RMN ^1H (CD_3CN , 500 MHz, 233 K, zone des champs forts) du complexe d'inclusion $[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{Me}_3\text{Imme}_3 \cdot ((S)\text{-MBA})](\text{ClO}_4)_2$. Deux diastéréoisomères sont présents : l'espèce majoritaire est notée + et l'espèce minoritaire est notée o. s = solvant résiduel.

L'induction asymétrique a également été observée par dichroïsme circulaire à 298 K dans CH_3CN (Figure 4.20). Comme dans le DCM, le spectre sans invité chiral n'est pas plat à cause d'un artefact vraisemblablement dû à une trop forte concentration. Toutefois, on constate clairement l'apparition d'un effet Cotton positif à la 240 nm lors de l'ajout de (*S*)-MBA, qui est à son maximum après 5 équivalents, et redescend à 7 équivalents. Ceci corrobore pleinement les études RMN, où l'on constate que dans l'acétonitrile le complexe commence à se détruire au-delà de 5 équivalents, avant la complexation quantitative.

Enfin, on peut observer par RMN que c'est le doublet du group méthyl *e* le plus déblindé qui a l'intensité la plus faible dans les deux solvants. Par ailleurs, l'ajout de (*S*)-MBA se traduit par CD par un effet Cotton positif dans les deux cas. Ces résultats suggèrent que l'invité (*S*)-MBA induit une plus grande proportion de la même hélice dans tous les solvants étudiés.

Les spectres CD du complexe après ajout de 7 équivalents de (*S*)-MBA ont également été pris à différentes températures entre 5°C et 65°C (Figure 4.21). Le signal est d'autant plus fort que la température est faible. Ceci peut être interprété par le fait que la complexation d'un ligand exogène est un phénomène endothermique qui est donc favorisé à basse température (loi de van't

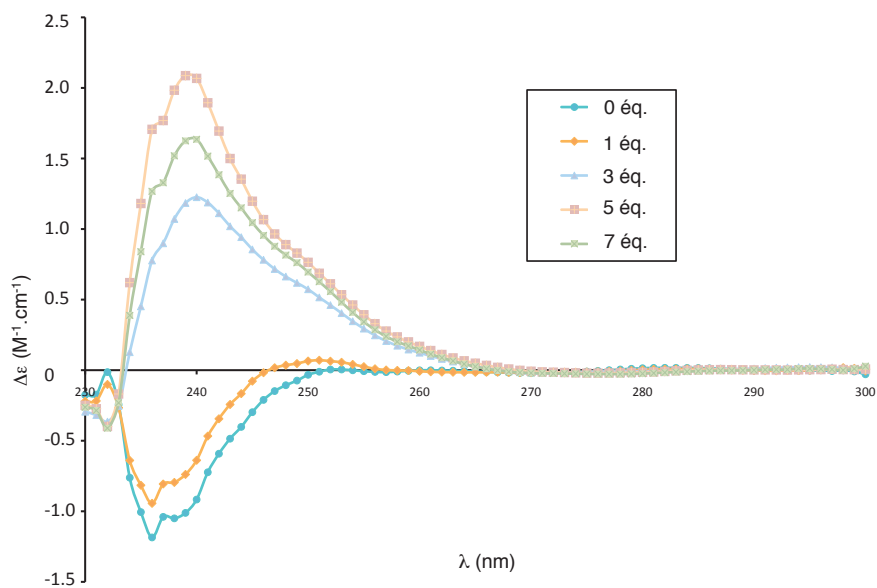


FIGURE 4.20 – Spectre de dichroïsme circulaire dans CH_3CN à 298 K du complexe $[\text{Zn}\cdot\text{X}_6\text{Me}_3\text{Imme}_3](\text{ClO}_4)_2$ seul (0 éq) et après ajout de (*S*)-MBA (1, 3, 5 et 7 éq).

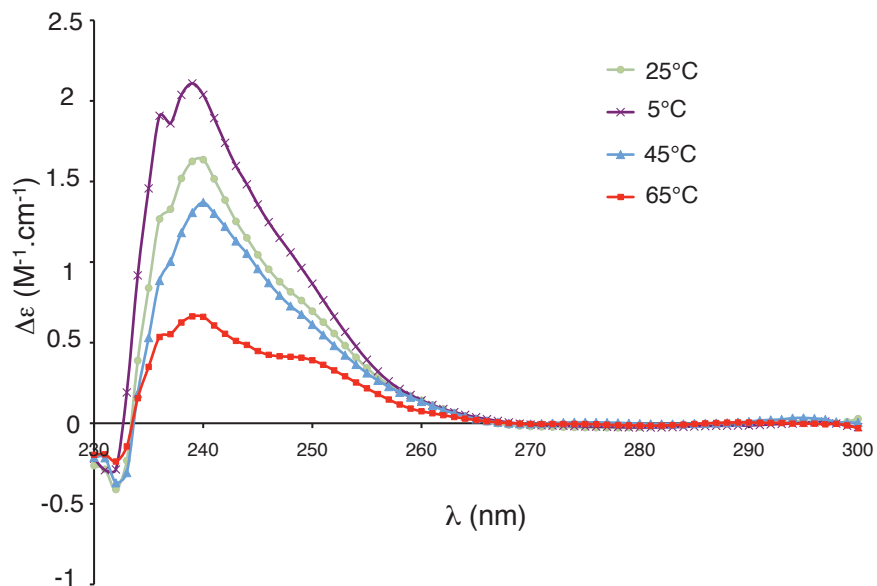


FIGURE 4.21 – Spectre de dichroïsme circulaire dans CH_3CN à différentes températures du complexe d'inclusion $[\text{Zn}\cdot\text{X}_6\text{Me}_3\text{Imme}_3\cdot((S)\text{-MBA})](\text{ClO}_4)_2$ en présence de 7 équivalents d'invité chiral.

Hoff). Ainsi, la quantité de complexe d'inclusion augmente, ce qui fait croître le signal. À ceci peut éventuellement s'ajouter un déplacement de l'équilibre entre les deux complexes diastéréoisomères. Effectivement, on peut raisonnablement s'attendre à ce que l'excès diastéréoisomérique augmente à basse température.

4.3.2 Avec le complexe $[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{Tri}_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$

Le calix[6]arène $\text{X}_6\text{Me}_3\text{Imme}_3$ possède six groupes *t*Bu au grand col. Or, on sait que la substitution du grand col a un impact sur la mobilité de la structure et donc sur l'inversion hélicoïdale. Afin d'étudier l'effet du ligand chiral (*S*)-MBA sur un complexe entonnoir substitué par des triazoles au grand col, nous avons synthétisé le complexe fonctionnalisé au grand col avec trois groupes triazole identiques (Schéma 4.9) selon une méthode décrite [10]. La réaction entre le ligand X_6N_3 et trois molécules d'alcyne conduit au calix[6]arène possédant trois noyaux triazole identiques sur le grand col X_6Tri_3 avec un rendement de 70%. Ensuite, le complexe zincique $[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{Tri}_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$ est formé avec un rendement de 96% par ajout d'un équivalent de perchlorate de zinc hexahydraté dans le THF.

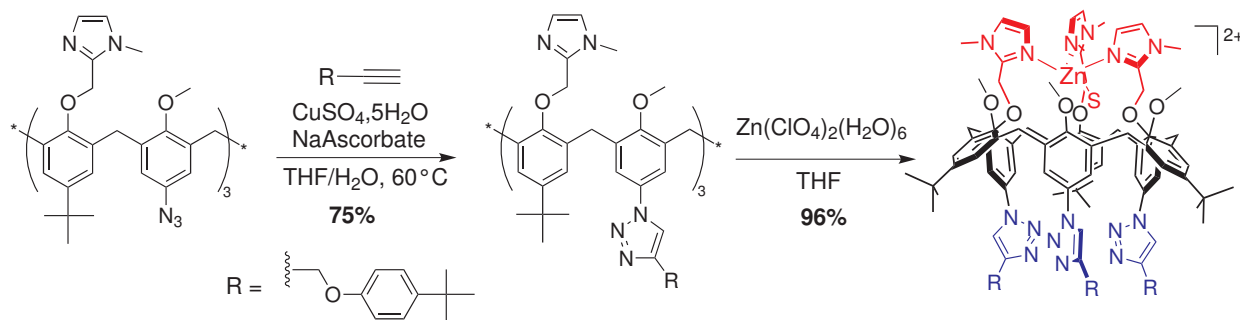


SCHÉMA 4.9 – Synthèse en deux étapes du complexe $[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{Tri}_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$. S = H_2O .

Le complexe avec la (*S*)-MBA est ensuite formé par ajout de l'amine chirale à une solution du complexe $[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{Tri}_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$ dans CDCl_3 (Figure 4.22). Ici encore, le spectre est large à 300 K et il faut refroidir à 265 K pour que les signaux ImCH_2 et ArCH_2 se dédoublent et donc que l'équilibre d'inversion hélicoïdale se fige. Contrairement au calixarène possédant six groupes *t*Bu au grand col, les signatures de la structure calix[6]arène des deux diastéroisomères se superposent parfaitement. Ainsi, les environnements des protons ImCH_2 et ArCH_2 sont identiques dans les deux complexes diastéréoisomères. Parmi les résonances de l'invité, on peut observer deux triplets adjacents à -1.1 et -1.2 ppm correspondants au groupe méthyl *d* de l'invité dans les deux diastéréoisomères. Les deux triplets ont la même intégration, ce qui signifie qu'il n'y a pas d'induction asymétrique dans ce cas : *d.e.* = 0.

On peut donc conclure que la (*S*)-MBA n'induit pas de déplacement de l'équilibre entre les hélices lorsque les trois groupes *t*Bu des unités anisole sont substitués par des groupes triazole. Ceci peut être expliqué par le fait que l'encombrement des triazoles est moins important, ce qui confère une plus grande flexibilité aux unités anisole et réduit ainsi l'impact de l'interaction du groupe méthyle de l'invité avec la cavité.

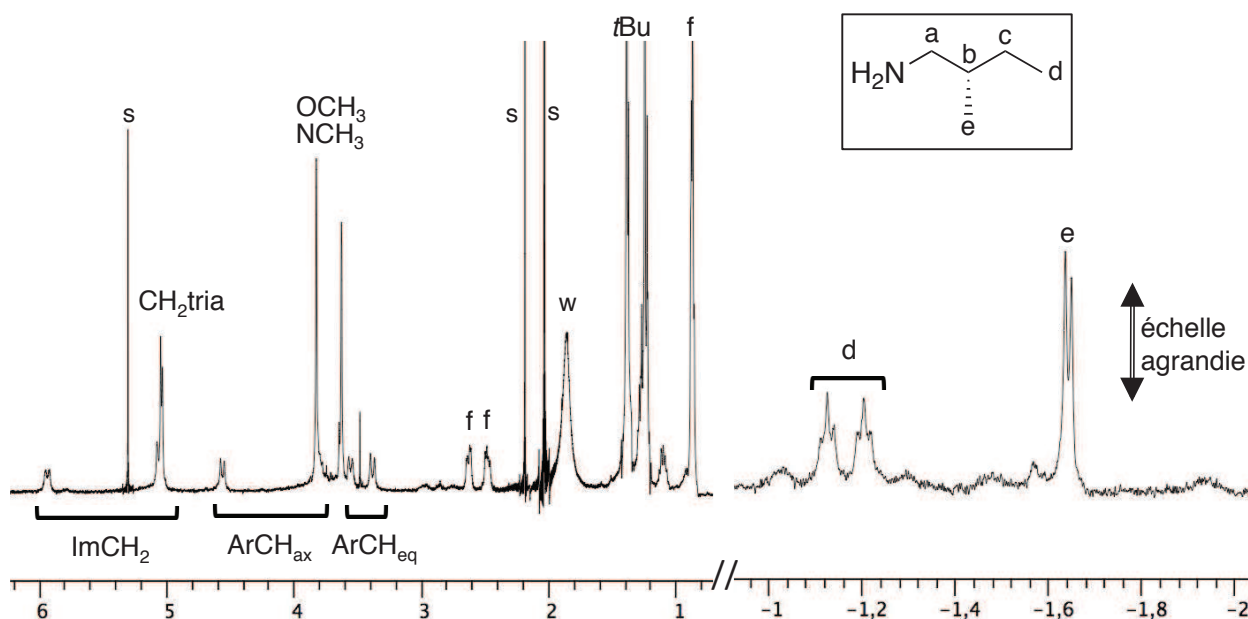


FIGURE 4.22 – RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, 265 K) du complexe d'inclusion $[\text{Zn}\cdot\text{X}_6\text{Tria}_3\cdot((S)\text{-MBA})](\text{ClO}_4)_2$. Les deux diastéréoisomères sont présents en proportions égales. s = solvant résiduel, f = amine libre. Pour plus de clarté, l'échelle verticale de la portion du spectre entre -1 et -2 ppm a été agrandie.

4.4 Inclusion d'invités chiraux dans $(\pm)\text{-}[\text{Zn}\cdot\text{Bis}^{\text{ArCH}_2\text{NHBoc}}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}](\text{ClO}_4)_2$

Après avoir étudié l'asymétrie hélicoïdale, nous étudions maintenant l'asymétrie inhérente du complexe chiral $[\text{Zn}\cdot\text{Bis}^{\text{ArCH}_2\text{NHBoc}}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}](\text{ClO}_4)_2$ en lui complexant des invités chiraux.

4.4.1 Inclusion de (S) -MBA

En ajoutant à une solution du complexe $(\pm)\text{-}[\text{Zn}\cdot\text{Bis}^{\text{ArCH}_2\text{NHBoc}}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}](\text{ClO}_4)_2$ dans CD_3CN 2 équivalents de l'invité chiral (S) -MBA, nous avons formé les complexes d'inclusion diastéréoisomères (M,S) et (P,S) (Schéma 4.10). Les résonances du complexe précurseur ont totalement disparu, ce qui indique que la complexation est quantitative.

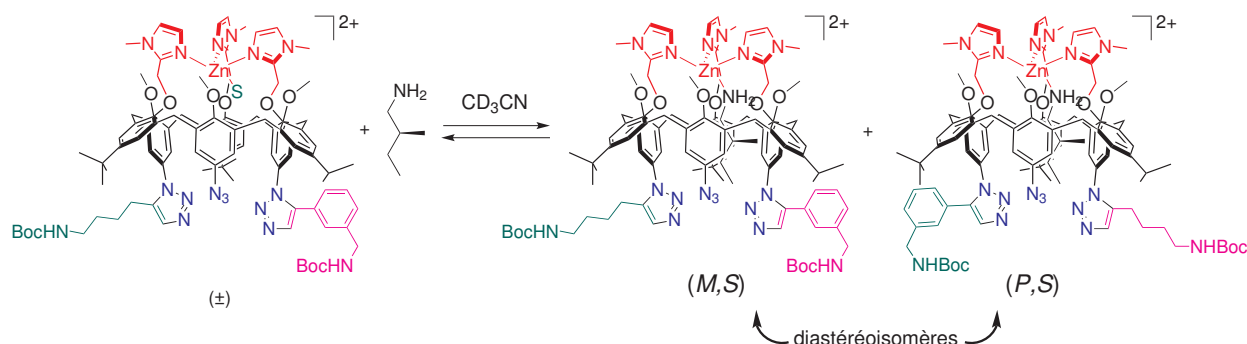


SCHÉMA 4.10 – Formation des complexes d'inclusion diastéréoisomères (M,S) - et (P,S) - $[\text{Zn}\cdot\text{Bis}^{\text{ArCH}_2\text{NHBoc}}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}\cdot(\text{MBA})](\text{ClO}_4)_2$ dans CD_3CN .

Nous avons montré au paragraphe précédent que l'invité (*S*)-MBA n'induisait pas d'excès d'une hélice par rapport à l'autre lorsque le grand col du calixarène est substitué par trois groupes triazole. L'analyse du mélange peut se faire par RMN à 300 K où l'inversion hélicoïdale est moyennée. On n'observe alors que l'interaction entre l'objet chiral et l'asymétrie inhérente du calix[6]arène. Le complexe d'inclusion est analysé par RMN ¹H (Figures 4.23 et 4.24). Le spectre est assez large à 300 K et même si on peut distinguer les zones caractéristiques de certaines résonances (ImCH₂, HAr_{N₃}, etc.), tous les pics n'ont pas été identifiés. On distingue clairement les résonances des protons de l'invité encapsulé entre -0.8 et -1.6 ppm. La présence de deux complexes diastéréoisomères peut être remarquée par le dédoublement de deux des cinq singulets des groupes *t*Bu à 1.36 et 1.38 ppm et par le dédoublement du triplet du groupe méthyl *d* de l'invité encapsulé (Figure 4.24).

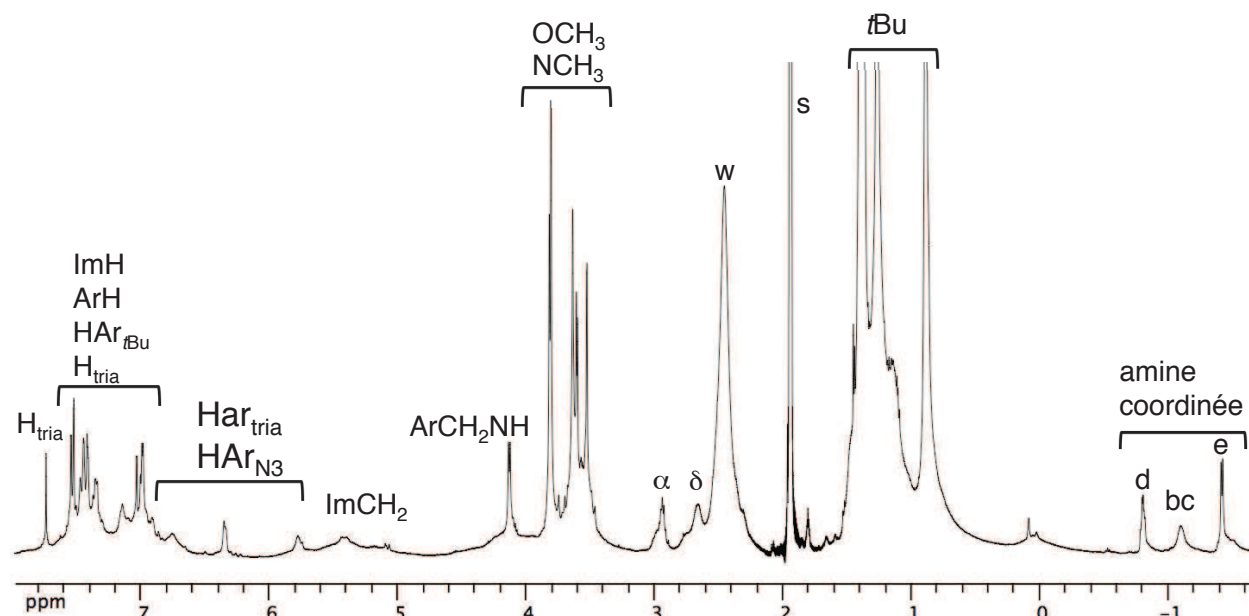


FIGURE 4.23 – RMN ¹H (CD₃CN, 500 MHz, 300 K) du complexe d'inclusion [Zn·Bis $_{C_4NHBoc}^{ArCH_2NHBoc}$ ·((*S*)-MBA)](ClO₄)₂.

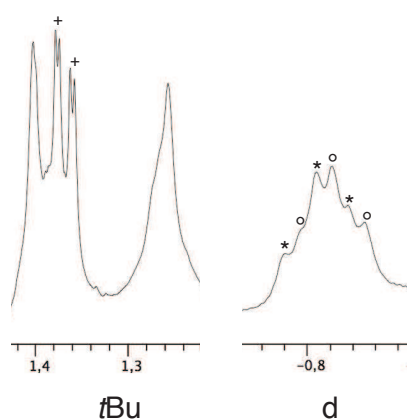


FIGURE 4.24 – RMN ¹H (CD₃CN, 500 MHz, 300 K) du complexe d'inclusion [Zn·Bis $_{C_4NHBoc}^{ArCH_2NHBoc}$ ·((*S*)-MBA)](ClO₄)₂. Zoom sur la zone des groupes *t*Bu (les singulets dédoublets sont notés +) et de la résonance du groupe CH₃(*d*) (les triplets sont notés * et °).

Ainsi, nous avons mis en évidence par RMN la formation de deux complexes diastéréoisomères. L'intégration relative des deux espèces révèle que le mélange est équimolaire.⁴ Nous n'avons donc pas observé d'induction asymétrique de l'invité chiral vers le calix[6]arène. L'absence d'excès diastéréoisomérique peut provenir de deux phénomènes :

- le système ne peut pas s'équilibrer car l'inversion cône-cône qui est nécessaire n'a pas lieu. L'invité chiral introduit en excès est donc inclus dans les deux énantiomères et aucun excès diastéréoisomérique n'est observé.
- l'invité chiral choisi n'induit pas d'excès car il n'interagit pas efficacement avec le grand col du calix[6]arène.

Afin de favoriser l'équilibre du système, le tube RMN est chauffé à 60°C pendant 20 minutes. Le spectre RMN à 300 K de la solution après chauffage est superposable au spectre précédent, ce qui indique que si le problème vient de l'absence d'inversion cône-cône, le chauffage n'a pas permis au système de s'équilibrer.

4.4.2 Étude préliminaire avec l'invité dérivé de l'alanine (2)

Nous avons ensuite étudié l'interaction entre différents complexes zinciques de calix[6]arènes et l'invité dérivé de la (*L*)-alanine, noté (2).

a. Inclusion de (2) dans le complexe $[\text{Zn}\cdot\text{X}_6\text{N}_3](\text{ClO}_4)_2$

Nous avons commencé par étudier l'interaction de cet invité avec des calix[6]arènes de symétrie C_{3v} afin d'étudier l'impact de l'invité sur l'inversion hélicoïdale. Nous avons formé le complexe d'inclusion avec le calix[6]arène tris-azido par ajout de 2 équivalents de l'invité chiral à une solution du complexe $[\text{Zn}\cdot\text{X}_6\text{N}_3](\text{ClO}_4)_2$ dans CD_3CN . L'expérience est suivie par RMN ^1H (Figure 4.25). Le complexe d'inclusion est formé même si on distingue environ 3% de complexe précurseur où l'invité n'est pas inclus (noté par le symbole * sur la figure). Les résonances de l'invité encapsulé sont identifiées par une expérience COSY (Figure 4.26) : les signaux de l'espaceur sont identifiés de proche en proche à partir du groupe NH_2 , tandis que ceux de la copule alanine sont identifiés à partir du doublet du groupe méthyl à 1.15 ppm.

Afin d'étudier l'impact de (2) sur l'équilibre d'inversion hélicoïdale, il faut refroidir le mélange. Un spectre est donc enregistré à 233 K. La zone correspondant aux protons ImCH_2 et ArCH_2 , qui nous permet de caractériser les hélices, est représentée Figure 4.27. À cette température, l'inversion est gelée à l'échelle de temps de l'expérience RMN. La signature correspond donc aux hélices figées et non plus à une espèce moyennée. Le singulet des protons ImCH_2 est devenu deux doublets entre 5 et 5.5 ppm. De façon similaire, les protons ArCH_{ax} sont séparés en deux doublets. Pour ces résonances, on n'observe donc qu'une seule signature alors qu'on en attend deux puisque les deux complexes formés sont diastéréoisomères. La diastéréoisomérisation n'est donc pas observée par cette technique. Ces protons ne sont donc pas sensibles à l'invité chiral ce qui suggère que l'hélice gauche et l'hélice droite, et donc les complexes diastéréoisomères, coexistent en proportions identiques.

4. L'intégration est peu précise à cause de la superposition des signaux.

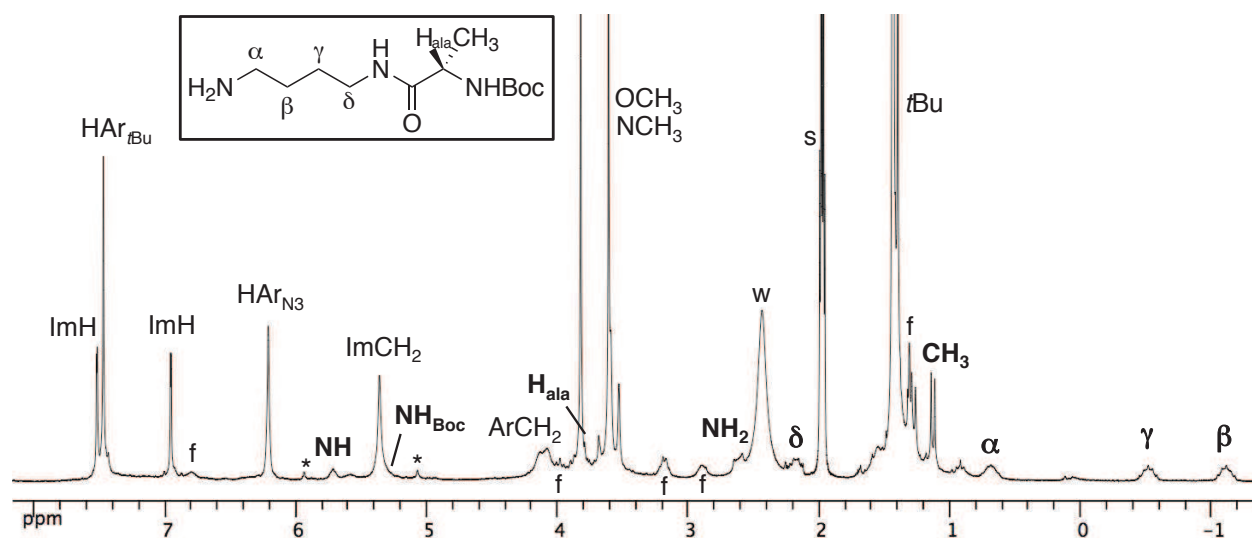


FIGURE 4.25 – RMN ¹H (CD₃CN, 250 MHz, 300 K) du complexe d'inclusion [Zn·X₆N₃·(2)](ClO₄)₂. Les résonances de l'invité encapsulé sont indiquées en gras. s : solvant résiduel, w : eau résiduelle, f : ligand libre, * : complexe précurseur.

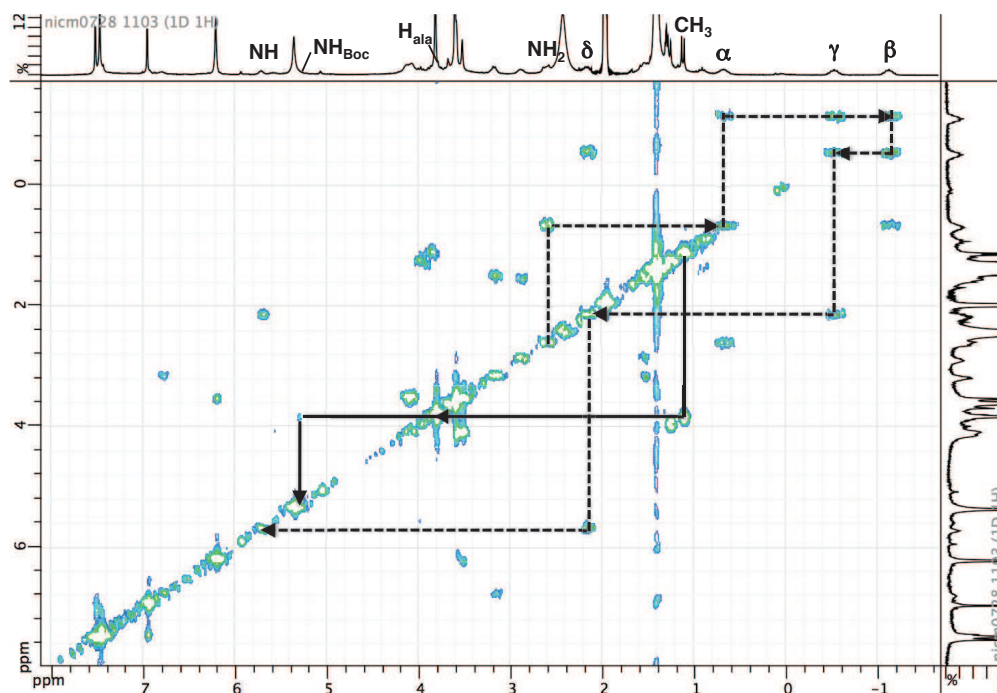


FIGURE 4.26 – Spectre COSY (CD₃CN, 250 MHz, 300 K) du complexe d'inclusion [Zn·X₆N₃·(2)](ClO₄)₂. L'identification de proche en proche des résonances de l'invité encapsulé est indiquée : en trait pointillé pour l'espaceur, en trait plein pour la copule alanine.

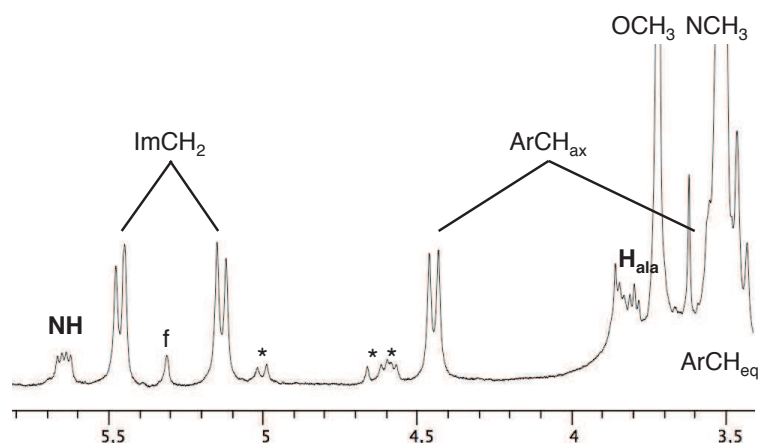


FIGURE 4.27 – Portion du spectre RMN ^1H (CD_3CN , 250 MHz, 233 K) du complexe d'inclusion $[\text{Zn}\cdot\text{X}_6\text{N}_3\cdot(2)](\text{ClO}_4)_2$. Les résonances de l'invité encapsulé sont indiquées en gras. f : ligand libre, * : complexe précurseur.

b. Inclusion de (2) dans le complexe $[\text{Zn}\cdot\text{X}_6\text{Triaz}_3](\text{ClO}_4)_2$

De même, nous avons formé le complexe d'inclusion avec le calix[6]arène tris-triazole dans CD_3CN avec 5 équivalents de l'invité chiral (2). Le spectre RMN ^1H (Figure 4.28) est identifié grâce à une expérience COSY. L'encombrement plus important du grand col par rapport au calix[6]arène tris-azoture diminue l'affinité du complexe pour l'invité : même en augmentant le nombre d'équivalents d'amine chirale, la complexation n'est pas totale (le complexe précurseur est noté par le symbole *). Ici encore, il faut abaisser la température à 233 K pour étudier l'effet de cet invité sur l'inversion hélicoïdale (Figure 4.29). Comme dans le cas précédent, on constate qu'à cette température le singulet ImCH_2 se scinde en deux doublets. Il en va de même pour les protons CH_2tria ou les protons ArCH_{ax} . Comme précédemment, on en déduit que ces protons ne sont pas sensibles à l'invité chiral dérivé de l'alanine et que l'excès diastéréoisomérique est nul.

En conclusion, dans le cas où le grand col est substitué par trois groupes N_3 ou triazole, l'observation par RMN à 233 K du mélange de complexes d'inclusion avec l'invité chiral dérivé de l'alanine ne permet pas de distinguer la diastéréoisométrie sur les résonances ImCH_2 et ArCH_{ax} caractéristiques de l'hélice. Pour ces signaux, le spectre RMN correspond à ce qui est attendu pour l'inclusion d'un invité achiral. L'hélice n'est pas sensible à la chiralité de l'invité. En conséquence, l'inversion étant très rapide sur les spectres à 300 K et les signaux correspondant aux deux hélices étant moyennés, la signature observée à cette température correspond à l'inclusion de l'invité chiral dans une espèce de symétrie pseudo- C_{3v} .

4.4.3 Inclusion de (2) dans le complexe chiral $[\text{Zn}\cdot\text{Bis}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}^{\text{ArCH}_2\text{NHBoc}}](\text{ClO}_4)_2$

Le ligand chiral possède deux unités triazole et un groupe N_3 au grand col. À la lumière des résultats du paragraphe précédent sur les complexes qui possèdent trois groupes N_3 ou trois groupes triazole, on peut dire que l'interaction entre le complexe chiral et l'invité dérivé de l'alanine n'a pas d'influence sur l'hélice. Tout se passe comme si l'asymétrie hélicoïdale n'existait pas. Ainsi, on pourra observer par RMN à 300 K uniquement l'interaction entre l'asymétrie ponctuelle du ligand

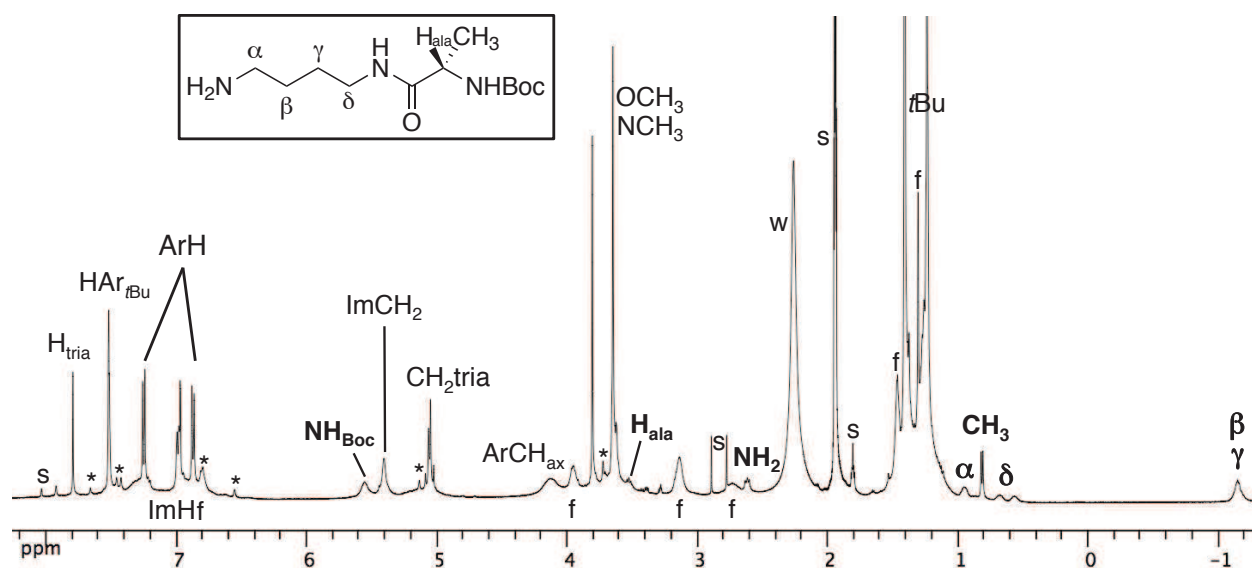


FIGURE 4.28 – Portion du spectre RMN ^1H (CD_3CN , 250 MHz, 300 K) du complexe d'inclusion $[\text{Zn}\cdot\text{X}_6\text{Tri}_3\cdot(2)](\text{ClO}_4)_2$. Les résonances de l'invité encapsulé sont indiquées en gras. f : ligand libre, s : solvant résiduel, * : complexe précurseur.

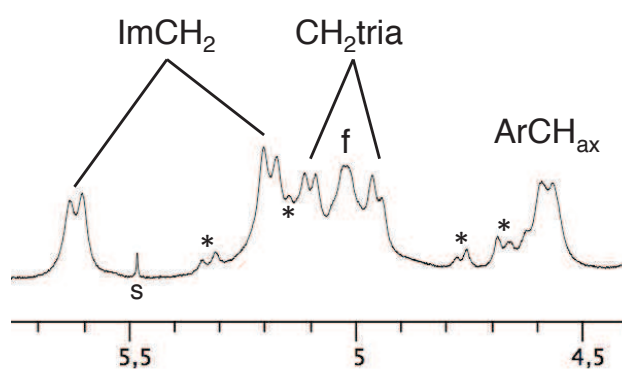


FIGURE 4.29 – RMN ^1H (CD_3CN , 250 MHz, 233 K) du complexe d'inclusion $[\text{Zn}\cdot\text{X}_6\text{Tri}_3\cdot(2)](\text{ClO}_4)_2$. s : solvant résiduel, w : eau résiduelle, f : ligand libre * : complexe précurseur.

et l'asymétrie inhérente du calixarène.

Le complexe d'inclusion $[\text{Zn} \cdot \text{Bis}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}^{\text{ArCH}_2\text{NHBoc}} \cdot (\text{ALA})](\text{ClO}_4)_2$ a été formé par ajout d'environ 5 équivalents de l'invité chiral (**2**) à une solution du complexe chiral dans CD_3CN . Le spectre RMN ^1H (Figure 4.30) est très complexe. On ne distingue plus les résonances du complexe précurseur, ce qui indique que l'inclusion est quantitative. Les résonances de l'invité encapsulé ont été identifiées par une expérience COSY. On distingue clairement les méthylènes α , β et γ . Le méthylène δ est divisé en deux signaux δ et δ' à 1.40 et 1.62 ppm, masqués par les signaux des groupes *t*Bu. Par ailleurs, on distingue le doublet correspondant au groupe CH_3 de l'invité encapsulé (in) à 0.99 ppm. Sur l'expérience COSY, ce dernier corrèle avec deux signaux à 3.83 ppm et 4.02 ppm alors que le même groupe CH_3 de l'invité libre (out) ne corrèle qu'avec qu'un seul signal à 3.95 ppm (Figure 4.31). Par ailleurs, le même groupe CH_3 encapsulé dans le complexe achiral $[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{N}_3](\text{ClO}_4)_2$ ne donne lieu en COSY qu'à une seule tache de corrélation avec le proton H_{ala} (Figure 4.26, $f_1 = 3.8$ ppm, $f_2 = 1.1$ ppm). Le proton H_{ala} , porté par le carbone asymétrique de l'invité, ressent donc la chiralité de l'hôte. Les deux signaux observés par COSY correspondent donc aux corrélations $\text{CH}_3/\text{H}_{\text{ala}}$ dans deux complexes différents, ce qui met en évidence la formation de deux diastéréoisomères.

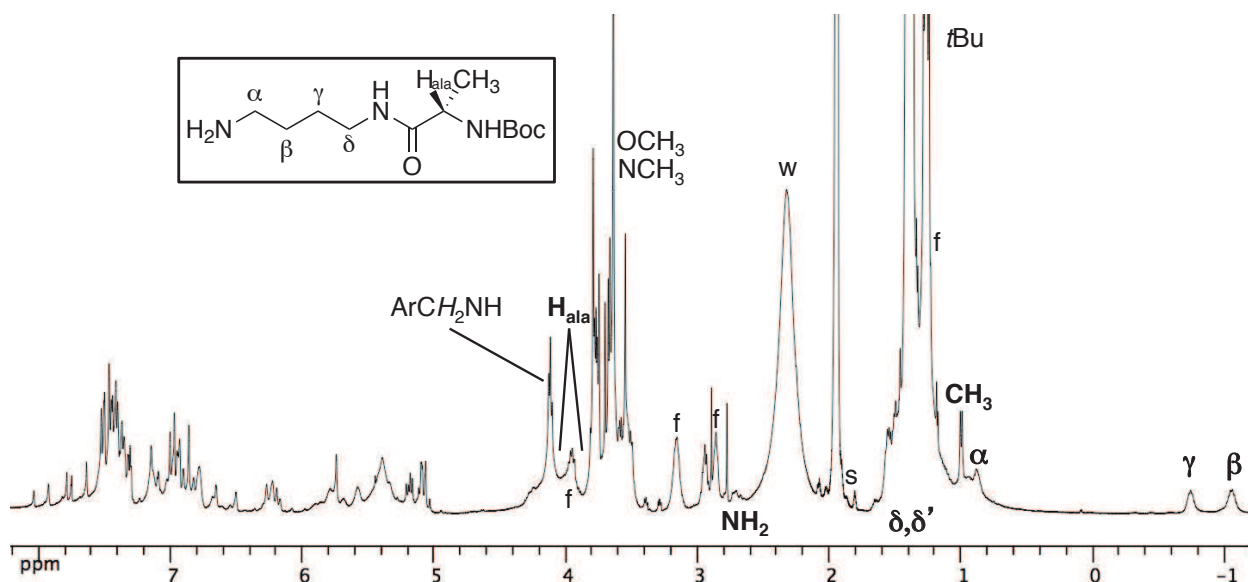


FIGURE 4.30 – RMN ^1H (CD_3CN , 500 MHz, 300 K) du complexe d'inclusion $[\text{Zn} \cdot \text{Bis}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}^{\text{ArCH}_2\text{NHBoc}} \cdot (\text{2})](\text{ClO}_4)_2$. Les résonances de l'invité encapsulé sont indiquées en gras. s : solvant résiduel, w : eau résiduelle, f : ligand libre.

On constate que sur le spectre ^1H , les deux signaux H_{ala} ne sont pas visibles car ils sont masqués par les signaux des protons ArCH_{ax} , ArCH_2NH et $\text{H}_{\text{ala}}^{\text{out}}$. Les proportions relatives des deux diastéréoisomères ne peuvent donc pas être obtenues par intégration directe du spectre ^1H . Nous avons donc projeté le spectre COSY selon la colonne de fréquence $f = 0.99$ ppm (Figure 4.32). Puisque les deux taches de corrélation sont alignées sur cette colonne, la projection permet d'avoir une image en une dimension des corrélations. L'intégration du spectre 1D obtenu révèle que les diastéréoisomères coexistent en proportions identiques. On n'observe donc pas d'excès diastéréoisomérique.

La présence de diastéréoisomères peut également être observée à travers la corrélation entre les protons CH_2 et NH de la chaîne $\text{ArCH}_2\text{NHBoc}$, issue de la réaction monoclick avec l'amine à

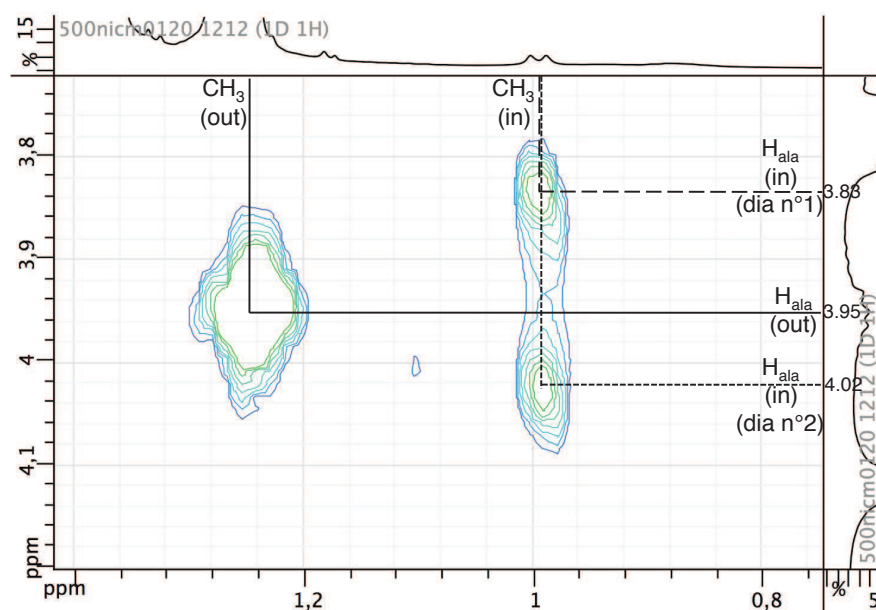


FIGURE 4.31 – COSY (CD₃CN, 500 MHz, 300 K) du complexe d'inclusion [Zn·Bis^{ArCH₂NHBoc}_{C₄NHBoc}·(2)](ClO₄)₂. Zoom sur les taches de corrélation entre le groupe méthyl de l'invité et le proton H_{ala}. On distingue une seule tache de corrélation pour l'invité libre (trait plein) et deux taches de corrélation pour l'invité coordonné (traits pointillés long et court).

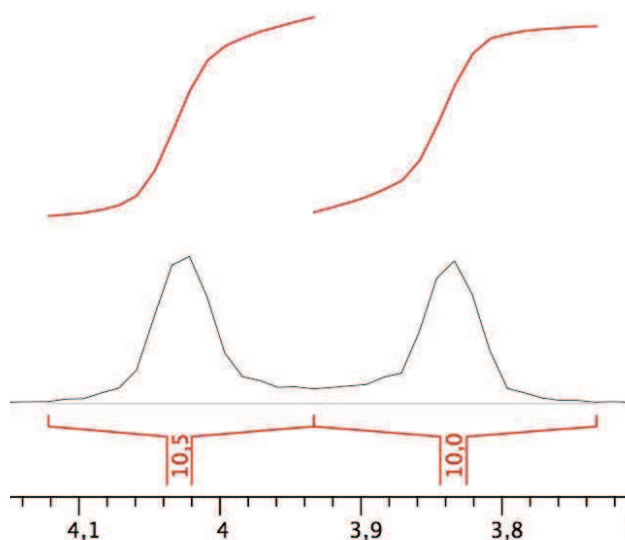


FIGURE 4.32 – Projection de la COSY selon la colonne de fréquence $f = 0.99$ ppm. Les deux pics correspondent au maximum des taches de corrélation entre le groupe CH₃ encapsulé avec le proton H_{ala} dans les deux diastéréoisomères.

espaceur benzylique. En effet, dans chaque diastéréoisomère, le groupe CH_2 résonne en un doublet par couplage avec le groupe NH . Sur le spectre COSY du complexe d'inclusion avec l'amine chirale, on peut observer deux doublets très proches à 4.11 et 4.12 ppm qui corrént respectivement avec des singulets larges à 5.68 et 5.80 ppm, correspondant aux groupes NH dans chacun des complexes diastéréoisomères (Figure 4.33(a)). Ce phénomène n'est pas dû à la stéréoisomérie Z - E de la fonction carbamate car le spectre COSY du complexe avec l'amine achirale n -heptylamine ne révèle qu'une seule tache de corrélation dans les mêmes conditions (Figure 4.33(b)).

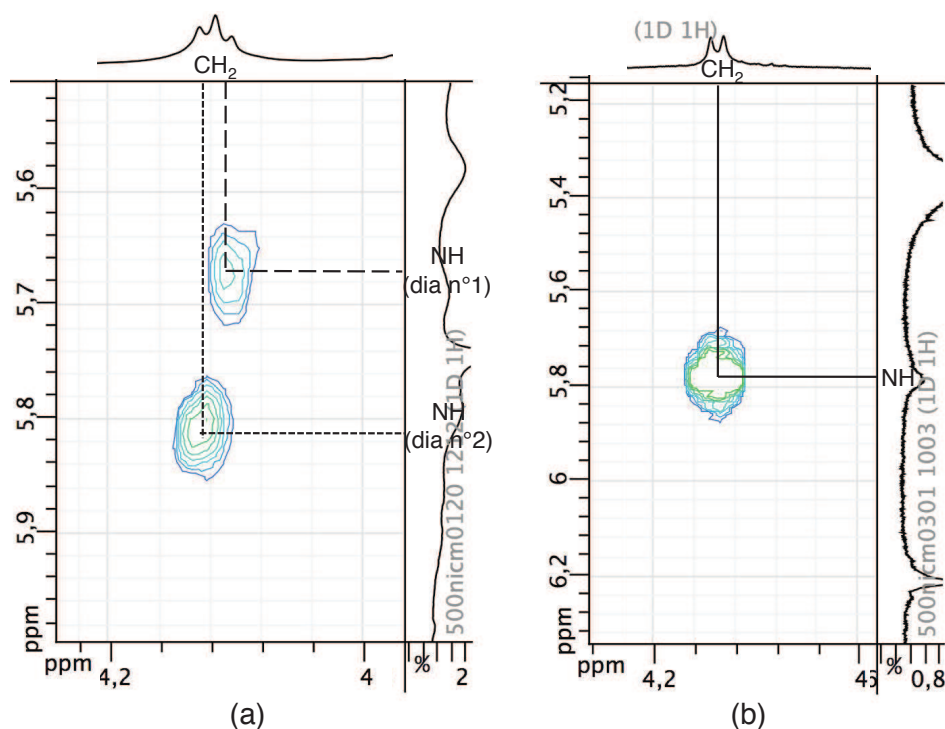


FIGURE 4.33 – (a) COSY (CD_3CN , 500 MHz, 300 K) du complexe d'inclusion avec l'amine chirale $[\text{Zn} \cdot \text{Bis}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}^{\text{ArCH}_2\text{NHBoc}} \cdot (2)](\text{ClO}_4)_2$. Zoom sur les taches de corrélation entre les protons CH_2 et NH du groupe $\text{ArCH}_2\text{NHBoc}$. (b) COSY (CD_3CN , 500 MHz, 300 K) du complexe d'inclusion avec l'amine achirale $[\text{Zn} \cdot \text{Bis}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}^{\text{ArCH}_2\text{NHBoc}} \cdot (n\text{-C}_7\text{H}_{15}\text{NH}_2)](\text{ClO}_4)_2$. Zoom sur la tache de corrélation entre les protons CH_2 et NH du groupe $\text{ArCH}_2\text{NHBoc}$.

Ainsi, l'interaction avec l'invité chiral dérivé de l'alanine (**2**) conduit à la formation de deux complexes diastéréoisomères en proportions identiques. Aucun excès diastéréoisomérique n'a pu être observé. Ceci peut être dû à une mauvaise adéquation entre l'hôte et l'invité, ce qui conduit à l'absence de discrimination entre les diastéréoisomères. Nous aurions pu tester des invités différents pour espérer observer un excès diastéréoisomérique non nul. Cependant, dans tous les cas, l'observation de cette interaction par RMN ^1H est complexe et requiert des expériences à deux dimensions. Lorsque la présence de diastéréoisomères peut être établie, la détermination de leurs proportions nécessite une technique longue, coûteuse en temps machine, lourde et peu précise. Nous avons donc cherché une nouvelle méthode d'analyse de ces mélanges.

4.4.4 Inclusion de l'invité fluoré (5)

Pour cela, nous avons choisi d'utiliser la RMN du noyau ^{19}F . Ce noyau de spin 1/2 possède plusieurs avantages :

- l'abondance relative naturelle de l'isotope 19 est de 100% ;
- il a un grand rapport gyromagnétique, sensiblement égal à celui du proton, ce qui lui confère une grande sensibilité. Par ailleurs, l'échelle de temps de l'expérience RMN est sensiblement la même que pour un spectre ^1H ;
- sa plage de déplacement chimique est environ 20 fois plus étendue que celle du proton, ce qui le rend extrêmement sensible à de faibles modifications de l'environnement chimique ;

Nous avons donc synthétisé un invité chiral fluoré et étudié son inclusion dans différents calix[6]arènes par RMN ^1H et ^{19}F .

a. Synthèse d'un invité fluoré

Nous avons choisi un acide aminé fluoré commercial, la 4-fluorophénylglycine racémique, et nous avons utilisé la stratégie de synthèse présentée page 160 pour lui greffer un espaceur portant une fonction coordinante (Schéma 4.11). Tout d'abord la fonction amine de la 4-fluorophénylglycine racémique est protégée par un groupement Boc dans un mélange eau-dioxane, conduisant à **(3)** avec un rendement de 85%. Le couplage peptidique de **(3)** avec la putrescine mono-protégée a ensuite lieu dans le THF après activation de la fonction acide carboxylique par du chloroformiate d'éthyle. Le produit de couplage **(4)** est isolé avec un rendement de 77% après purification par chromatographie. Enfin, la fonction coordinante amine est libérée par traitement du dérivé Fmoc par de la pipéridine dans le DMF et purification par chromatographie sur colonne d'alumine basique (62%). L'invité fluoré **(5)** est chiral, obtenu en mélange racémique et le carbone asymétrique est porté en position 7 à partir de la fonction coordinante NH_2 . Outre les caractérisations usuelles (voir Partie Expérimentale), le ligand a été caractérisé par RMN ^{19}F . Après découplage avec le proton, une seule résonance est observée pour le noyau fluor de l'invité à 116.25 ppm dans CD_3CN .

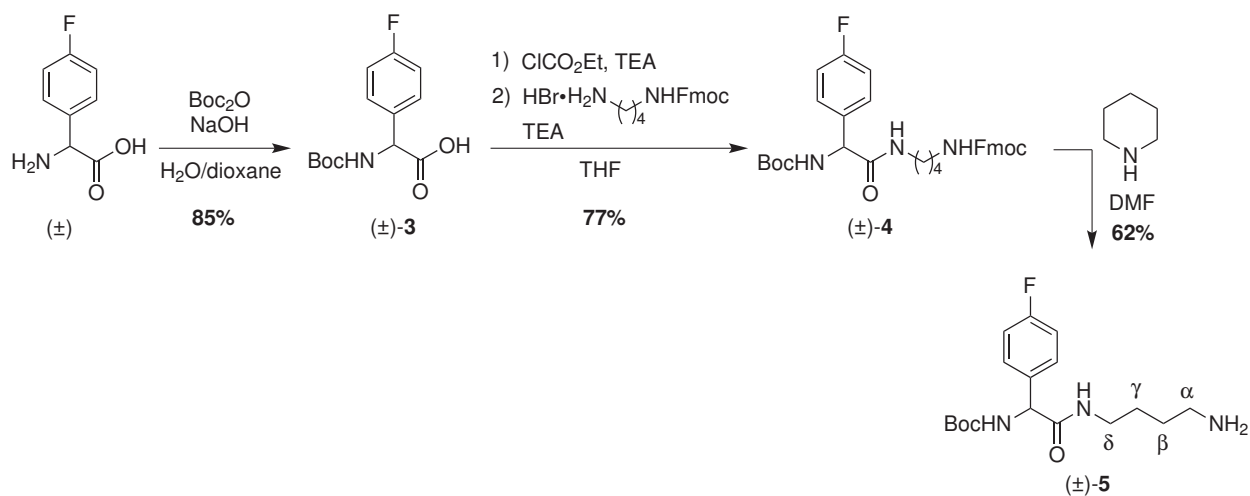


SCHÉMA 4.11 – Synthèse de la l'invité dérivé de la 4-fluorophénylglycine.

b. Inclusion de (5) dans le complexe $[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{Tri}a_3](\text{ClO}_4)_2$

Nous avons commencé par réaliser le complexe d'inclusion entre l'invité fluoré racémique et le complexe de symétrie C_{3v} $[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{Tri}a_3](\text{ClO}_4)_2$. Environ 3.5 équivalents de (5) sont ajoutés à une solution du complexe précurseur dans CD_3CN . Le mélange obtenu (Figure 4.34) contient le complexe d'inclusion désiré, comme l'attestent les résonances de l'invité encapsulé à champ fort, mais aussi un excès du ligand fluoré (noté f) et du complexe précurseur (noté *). Par intégration du singulet H_{tria} du complexe précurseur (à 7.67 ppm) et du complexe d'inclusion (à 7.83 ppm), on calcule que l'invité est encapsulé à hauteur de 68%.

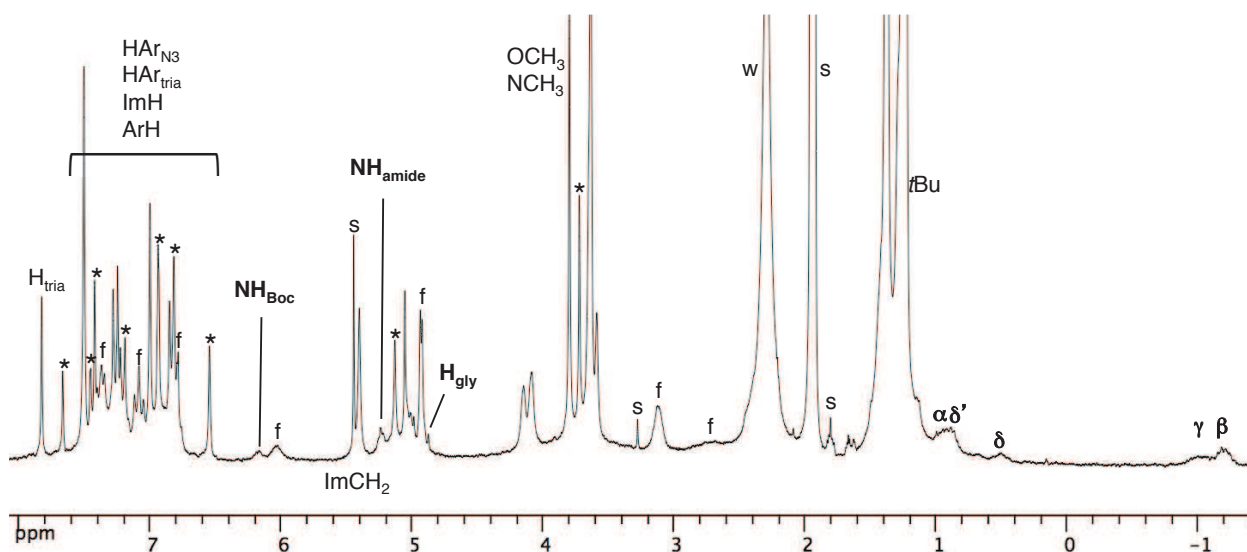


FIGURE 4.34 – RMN ^1H (CD_3CN , 250 MHz, 300 K) du mélange de complexe d'inclusion $[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{Tri}a_3 \cdot (5)](\text{ClO}_4)_2$, du complexe d'inclusion avec l'acétonitrile $[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{Tri}a_3 \cdot (\text{CD}_3\text{CN})](\text{ClO}_4)_2$ (noté *) et du ligand chiral fluoré (5) (noté f). s : solvant résiduel, w : eau résiduelle. Les résonances de l'invité encapsulé sont indiquées en caractères gras.

Cette solution a également été analysée par RMN ^{19}F avec découplage du proton. Son spectre (Figure 4.35) présente un singulet à 116.25 ppm correspondant à l'invité libre, et un singulet à 115.93 correspondant à l'invité encapsulé.

Il est donc possible grâce à cette technique de distinguer l'invité fluoré coordonné de l'amine libre. La coordination de l'invité s'accompagne d'un léger blindage de la résonance. Le spectre est alors très simple à analyser. Dans le cas présent, la coordination de l'invité n'est pas quantitative mais le complexe précurseur est invisible par cette technique.

c. Inclusion de (5) dans $(\pm)\text{-}[\text{Zn} \cdot \text{Bis}^{\text{ArCH}_2\text{NHBoc}}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}](\text{ClO}_4)_2$

Le complexe d'inclusion avec le complexe chiral $[\text{Zn} \cdot \text{Bis}^{\text{ArCH}_2\text{NHBoc}}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}](\text{ClO}_4)_2$ a été formé par ajout d'environ 4 équivalents de l'invité fluoré à une solution du complexe dans CD_3CN . Mais contrairement aux cas précédemment étudiés, l'invité est racémique. Ainsi, par ajout du mélange (DL) de l'invité au mélange (PM) de l'hôte, quatre stéréoisomères peuvent être formés : les couples d'énantiomères $\{(MD), (PL)\}$ et $\{(PD), (ML)\}$. Deux énantiomères ont la même signature RMN. Le spectre du mélange obtenu sera donc exactement le même que si l'invité avait été énantiopur.

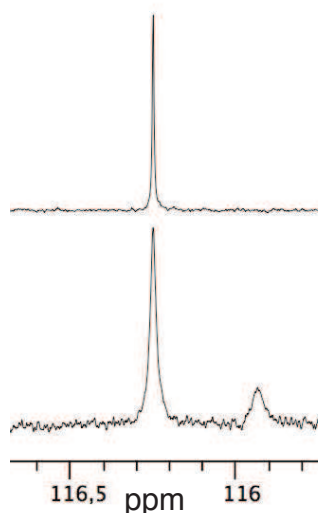


FIGURE 4.35 – RMN ^{19}F (CD_3CN , 282 MHz, 300 K) du ligand fluoré seul (haut) et du mélange de complexe d'inclusion $[\text{Zn}\cdot\text{X}_6\text{Tri}_3\cdot(\text{LigF})](\text{ClO}_4)_2$, du complexe d'inclusion avec l'acétonitrile $[\text{Zn}\cdot\text{X}_6\text{Tri}_3\cdot(\text{CD}_3\text{CN})](\text{ClO}_4)_2$ et du ligand chiral fluoré (bas).

L'analyse RMN ^1H à 300 K (Figure 4.36) révèle un spectre très compliqué à 300 K. La présence de résonances à -0.7 et -1.1 ppm atteste de la coordination partielle de l'invité. Le nombre élevé de signaux indique alors qu'il reste du complexe précurseur. La plupart des résonances n'ont pas pu être identifiées, même par des expériences de RMN 2D. Il n'a pas été possible d'évaluer le pourcentage de complexation de l'invité. À 353 K, la quantité de complexe d'inclusion avec l'invité chiral diminue nettement, ce qui est cohérent car la coordination d'une amine est une réaction endothermique.

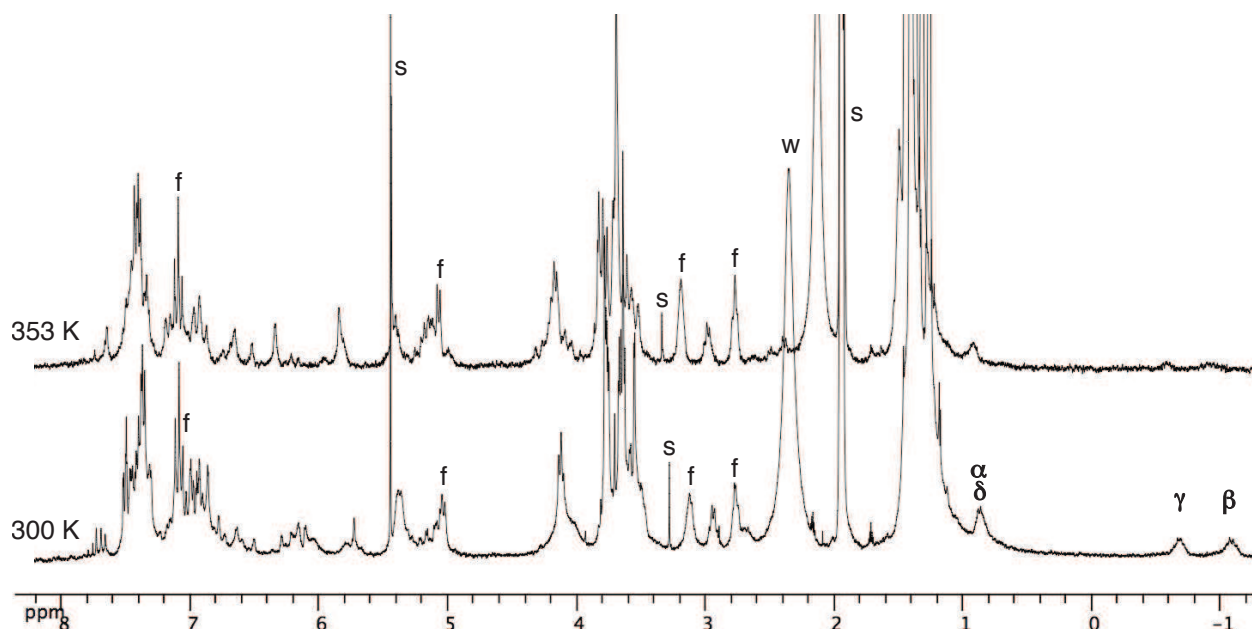


FIGURE 4.36 – RMN ^1H (CD_3CN , 300 MHz) du mélange des complexes d'inclusion $[\text{Zn}\cdot\text{Bis}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}^{\text{ArCH}_2\text{NHBoc}}\cdot(\mathbf{5})](\text{ClO}_4)_2$ et $[\text{Zn}\cdot\text{Bis}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}^{\text{ArCH}_2\text{NHBoc}}\cdot(\text{CD}_3\text{CN})](\text{ClO}_4)_2$ et du ligand chiral fluoré ($\mathbf{5}$) (noté f) à 300 K (bas) et à 353 K (haut). s : solvant résiduel, w : eau résiduelle. Les résonances de l'invité encapsulé sont indiquées en caractères gras.

La solution a également été analysée par RMN ^{19}F avec découplage du noyau ^1H (Figure 4.37). À 300 K, on peut observer un pic principal à 116.26 ppm, correspondant au signal du ligand libre. La présence des deux complexes d'inclusion diastéréoisomères est révélée par la présence de deux signaux à 115.57 et 115.47. Le noyau fluor ressent donc des environnements différents dans les deux diastéréoisomères. De plus, l'intégration relative des deux singulets est cohérente avec le nombre d'équivalents d'invité ajoutés et le pourcentage d'encapsulation calculé par intégration du spectre ^1H . L'intégration relative des signaux à 300 K indique que l'excès diastéréoisomérique est nul.⁵

On peut également observer des résonances minoritaires à 116.05 et 115.65 ppm, que l'on attribue à des conformations minoritaires et qui pourraient venir expliquer le nombre anormalement élevé de signaux dans le spectre ^1H du mélange à 300 K. Afin de vérifier cette hypothèse, le spectre est également pris à 353 K. Ces résonances minoritaires ont disparu et seuls sont visibles les signaux de l'invité libre et des deux complexes d'inclusion diastéréoisomères ; le spectre est alors très simple. Les deux signaux minoritaires correspondaient donc bien à des conformations minoritaires, probablement dues à la gêne stérique au niveau du grand col dans le complexe d'inclusion. Effectivement, l'invité porte un noyau benzénique directement sur un carbone sp^3 , ce qui conduit à un fort encombrement.

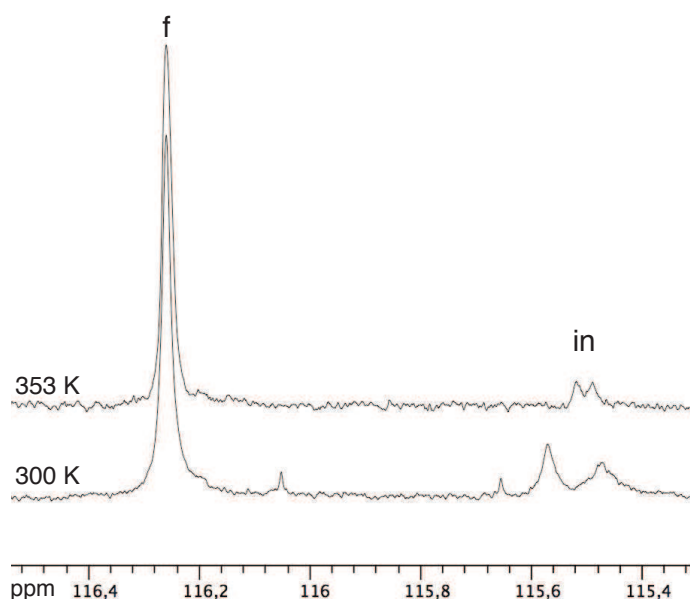


FIGURE 4.37 – RMN ^{19}F (CD_3CN , 282 MHz) du mélange de complexe d'inclusion $[\text{Zn} \cdot \text{Bis}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}^{\text{ArCH}_2\text{NHBoc}} \cdot (5)](\text{ClO}_4)_2$, du complexe d'inclusion avec l'acétonitrile $[\text{Zn} \cdot \text{Bis}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}^{\text{ArCH}_2\text{NHBoc}} \cdot (\text{CD}_3\text{CN})](\text{ClO}_4)_2$ et du ligand chiral fluoré (5) (noté f) à 300 K (bas) et à 353 K (haut).

Même après chauffage à 80°C pendant plusieurs heures, les signaux des deux diastéréoisomères gardent la même intensité. Nous n'avons donc pas observé d'induction de chiralité. Afin d'essayer de favoriser l'échange, nous avons ajouté environ 0.1 équivalent de ligand $\text{Bis}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}^{\text{ArCH}_2\text{NHBoc}}$ et chauffé le mélange pendant plusieurs heures à 80°C. Nous savons que le ligand peut subir la racémisation et l'ion Zn^{2+} peut s'échanger d'un calixarène à l'autre. Dans ces conditions, la racémisation du

5. La résonance à 115.47 ppm étant large, son intégration est moins précise. Il est donc possible que l'excès diastéréoisomérique ne soit pas nul ($< 10\%$).

complexe peut vraisemblablement avoir lieu. L'analyse du mélange par RMN ^{19}F à 353 K ne révèle aucune évolution du mélange de diastéréoisomères. Nous n'avons donc pas observé d'induction asymétrique de l'invité vers son hôte.

Néanmoins, cette étude apporte la preuve de l'intérêt de la technique de la RMN ^{19}F pour l'étude de l'interaction entre un complexe chiral et un invité chiral. Ainsi, on peut mettre très facilement en évidence la formation de diastéréoisomères et leurs proportions peuvent être aisément obtenues par intégration d'un spectre 1D.

4.5 Conclusion du chapitre

Nous avons développé deux méthodes d'obtention de calix[6]arènes présentant une chiralité inhérente des complexes issus des monofonctionnalisations avec des aminoacétylènes et des hydroxyacétylènes. Nous avons ensuite synthétisé le premier complexe entonnoir récepteur à base de calix[6]arène présentant une chiralité inhérente et l'asymétrie au grand col a été mise en évidence par l'inclusion d'amines à longues chaînes. La présence de deux sources de chiralité, l'asymétrie hélicoïdale et l'asymétrie inhérente, en font un objet complexe.

Nous avons donc séparé les études en étudiant dans un premier temps l'influence de différents ligands chiraux sur l'équilibre d'inversion hélicoïdale de différents complexes entonnoirs de symétrie C_{3v} . Dans le cas du complexe zincique du calix[6]arène tris-imidazole portant six groupes *t*Bu au grand col, la complexation du ligand chiral (*S*)-MBA conduit à un mélange non équimolaire de diastéréoisomères dans différents solvants. L'excès diastéréoisomérique a été quantifié par RMN et observé par dichroïsme circulaire. En revanche, dans le cas où les groupes *t*Bu des unités anisole ont été substituées par des groupes triazole, aucun ligand chiral n'a déplacé l'équilibre d'inversion en faveur d'une hélice particulière. Grâce à cela, nous avons pu démontrer que l'étude par RMN de l'interaction entre le complexe $[\text{Zn} \cdot \text{Bis}^{\text{ArCH}_2\text{NHBoc}}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}](\text{ClO}_4)_2$ et un ligand chiral ne fait pas intervenir l'asymétrie hélicoïdale.

Dans un deuxième temps, nous avons également développé une stratégie de synthèse efficace permettant d'obtenir des amines chirales énantiopures à base d'acides aminés, dont les deux antipodes optiques sont disponibles et dont la hauteur du carbone asymétrique peut varier grâce à l'utilisation d'un espaceur différent. Nous avons étudié l'interaction entre plusieurs amines chirales et le complexe récepteur chiral. Dans le cas de la (*S*)-MBA et de l'amine dérivée de l'alanine naturelle, nous avons pu mettre en évidence la formation de complexes diastéréoisomères en proportions identiques par RMN ^1H . Cette technique s'est révélée difficile à analyser à cause de la complexité des spectres obtenus. Heureusement, la RMN du noyau ^{19}F conduit à des spectres très simples et permet de mettre en évidence très simplement la formation de complexes diastéréoisomères et d'en quantifier le mélange.

Aucun excès diastéréoisomérique n'a pu être mis en évidence dans les cas étudiés, ce qui peut provenir d'invités inadaptés. On peut alors envisager de synthétiser des amines chirales possédant un espaceur plus court, de façon à favoriser l'interaction avec le grand col du calix[6]arène. En effet, si on risque de diminuer la constante d'association, nous avons montré qu'il n'est pas nécessaire que la complexation soit quantitative pour que l'excès diastéréoisomérique puisse être mesuré. Le problème peut également provenir du calixarène. En effet, la différenciation au grand col provient de la différence entre les deux substituants des positions 5 des deux triazoles. Deux groupes du grand

col sont donc des noyaux triazole. Il serait intéressant de pouvoir utiliser des groupes réellement différents, ce qui requiert une réaction de monofonctionnalisation d'un nouveau type. À ce jour, ce type de synthèse n'est pas au point.

L'utilisation du dichroïsme circulaire et de la RMN du noyau ^{19}F doit être poursuivie. En particulier, il serait intéressant de relier la sonde fluorée de façon covalente au calix[6]arène, par exemple par l'intermédiaire d'une réaction monoclick avec un aminoacétylène fluoré. De cette façon, une grande quantité d'invités chiraux différents pourraient être facilement étudiés.

Bibliographie du chapitre

- [1] Colasson, B. ; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15226–15227.
- [2] Coquière, D. ; de la Lande, A. ; Parisel, O. ; Prangé, T. ; Reinaud, O. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11912–11917.
- [3] Coquiere, D. ; Marrot, J. ; Reinaud, O. *Chem. Commun.* **2006**, 3924–3926.
- [4] Gutsche, C. D. *Calixarenes revisited* ; Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1998**.
- [5] Otsuka, H. ; Shinkai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4271–4275.
- [6] Le Clainche, L. ; Ph.D. thesis ; Université Paris VI ; **2000**.
- [7] Sénèque, O. ; Rager, M. ; Giorgi, M. ; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6183–6189.
- [8] Sénèque, O. ; Ph.D. thesis ; Université Paris XI ; **2002**.
- [9] Sénèque, O. ; Giorgi, M. ; Reinaud, O. *Supramol. Chem.* **2003**, *15*, 573–580.
- [10] Colasson, B. ; Save, M. ; Milko, P. ; Roithová, J. ; Schröder, D. ; Reinaud, O. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4987–4990.

Chapitre 5

Vers un calix[6]azacryptand présentant une chiralité inhérente : monofonctionnalisation du calix[6]tren

5.1 Les calix[6]azacryptands

Les ligands à base de calix[6]arène portant trois bras coordinants indépendants, comme les calix[6]arènes trisimidazole, présentent deux limitations. Tout d'abord, la force de la chélation d'un ion métallique n'est pas très élevée car les atomes coordinants sont séparés de quinze atomes. Les complexes métalliques ne sont donc pas stables lorsque le milieu est trop acide ou trop basique (au sens de Brønsted) ou en présence d'espèces trop coordinantes comme les ions iodure, hydroxyde ou le DMSO [1]. En outre, les complexes métalliques dicationiques présentent en position *trans-exo* un site de coordination très labile qui expose l'ion métallique au milieu extérieur en permettant la coordination d'un ligand exogène supplémentaire dont la nature est en général difficile à déterminer dans un milieu contenant plusieurs ligands possibles. Ceci a conduit au développement de nouvelles familles de ligands calix[6]arènes dont les trois bras de coordination azotés sont liés de façon covalente, appelés calix[6]azacryptands. La collaboration entre notre équipe et celle du Pr. Ivan Jabin a permis la synthèse de différents calix[6]azacryptands, notamment le calix[6]tac [2], le calix[6]PN₃ [3], le calix[6]tren [4] et le calix[6]tmpa [5] (Figure 5.1).

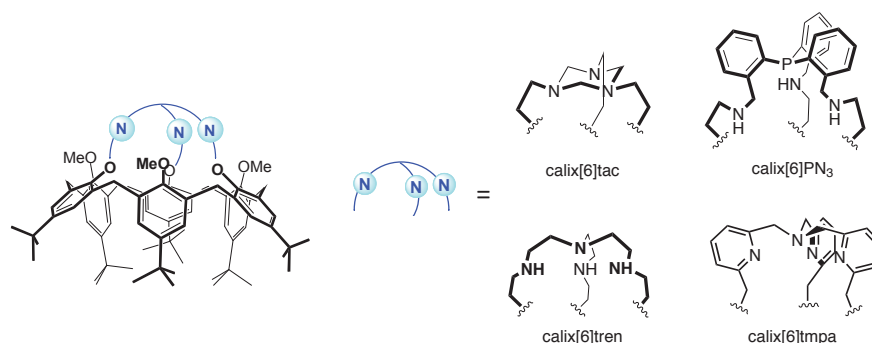


FIGURE 5.1 – Structure générale d'un calix[6]azacryptand : les trois bras de coordination sont liés de façon covalente. Exemples des chapeaux tac, PN₃, tren et tmpa.

Avec ces calixarènes dits « chapeautés », les complexes métalliques formés sont plus stables grâce à un effet chélate plus important, l'approche d'un ligand en position *trans-exo* n'est plus possible et le calix[6]arène est bloqué en conformation cône. Par ailleurs, l'inversion cône-cône est définitivement inhibée même à l'état de ligand. Ainsi, un calix[6]azacryptand présentant une chiralité inhérente ne peut pas se racémiser. Contrairement aux calix[6]arènes tris-imidazole, il serait donc possible d'envisager le dédoublement d'un mélange racémique.

Les azacryptands calix[6]tmpa et calix[6]tren ont été les plus étudiés [5, 6, 7, 4, 8, 9]. Ce sont aussi ceux pour lesquels des méthodes de substitution du grand col ont été développées, permettant l'introduction de groupes N_3 en position *para* des unités anisole.

Le chapeau TMPA possède trois unités pyridine et est donc très rigide. Sa conformation rejette les unités anisole vers l'extérieur à la fois pour les ligands calix[6]tmpa et pour leurs complexes métalliques [5]. Les groupes azoture du calix[6]tmpa possédant trois groupes N_3 (en position *para* des unités anisole) se trouvent donc vers l'extérieur de la cavité (Figure 5.2). Un tel calix[6]tmpa n'est donc pas un bon candidat pour la réaction monoclick.

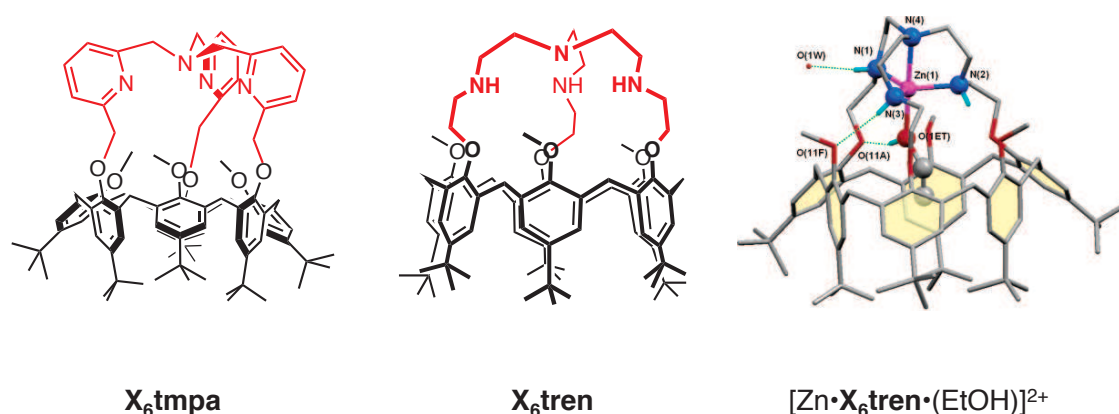


FIGURE 5.2 – Conformation privilégiée pour les calix[6]azacryptands **X₆tmpa** et **X₆tren** et pour le complexe $[Zn \cdot X_6tren \cdot (EtOH)]^{2+}$.

Le chapeau TREN est plus flexible. Il a été montré que le ligand possède une conformation droite, où les six unités aromatiques possèdent sensiblement la même orientation [4], et que le complexe zincique possède une conformation similaire à celle des complexes zinciques des calix[6]arènes tris-imidazole : les unités anisole sont ramenées vers l'intérieur de la cavité [9] (Figure 5.2). Le calix[6]tren est donc un bien meilleur candidat car ses conformations n'éloignent pas les groupes azoture de la cavité, celles-ci étant portées par les mêmes unités anisole.

5.2 Synthèse du ligand **X₆trenN₃**

Afin de reproduire la stratégie monoclick présentée au chapitre 2, il est nécessaire de synthétiser le ligand calix[6]tren portant trois groupes azoture sur les unités anisole. La synthèse du ligand **X₆trenN₃** à partir du composé **X₆tren** possédant six groupes *t*Bu au grand col a été mise au point et réalisée à l'Université Libre de Bruxelles par Manuel Lejeune, post-doctorant dans l'équipe du Pr. Ivan Jabin et Alex Inthasot, doctorant en cotutelle entre l'équipe d'Ivan Jabin et celle d'Olivia Reinaud. La synthèse à partir du ligand **X₆Me₃H₃** est détaillée Schéma 5.1.

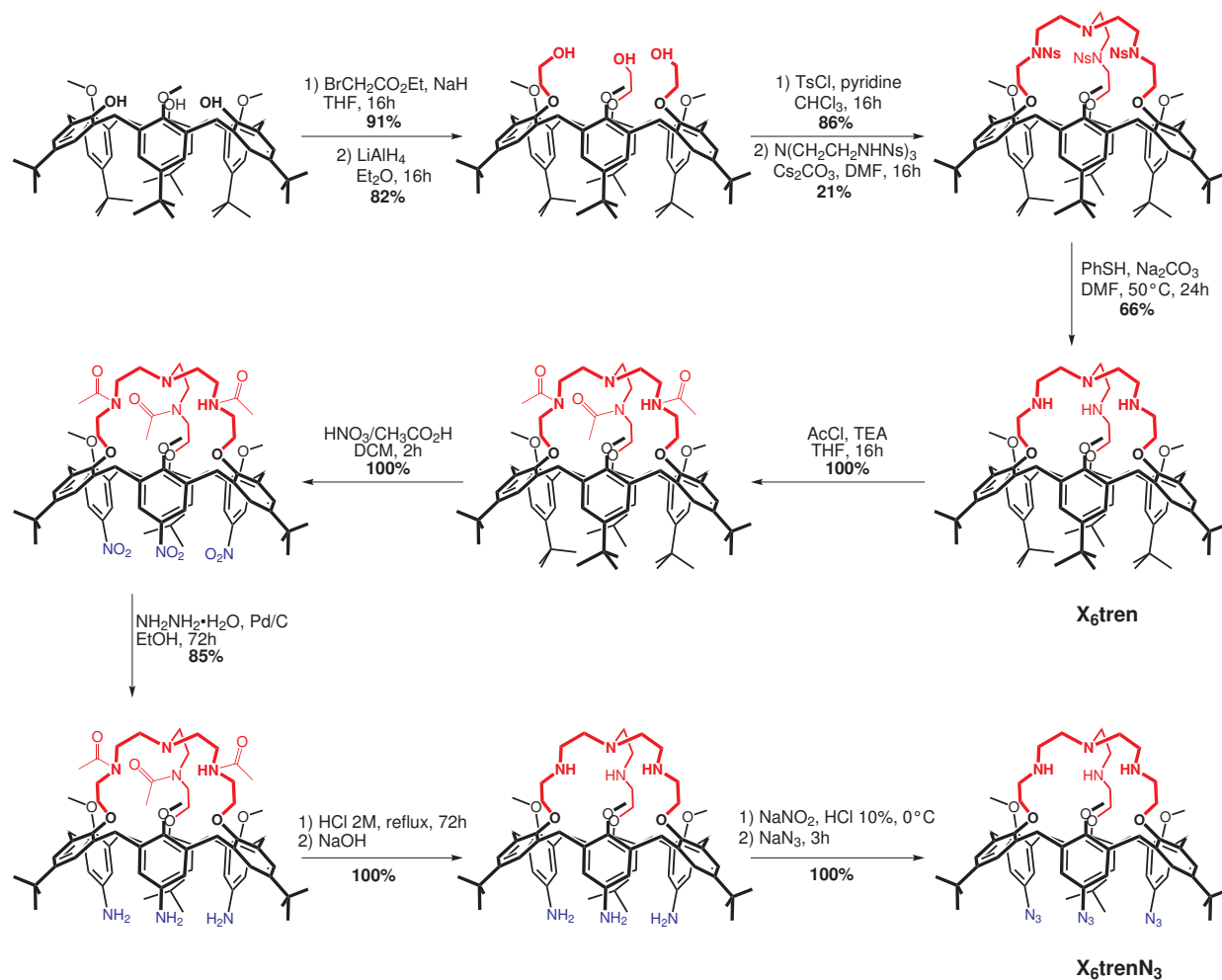


SCHÉMA 5.1 – Synthèse en dix étapes du calix[6]tren tris-azoture **X₆trenN₃** à partir de **X₆Me₃H₃**.

Le calix[6]tren **X₆tren** est synthétisé en cinq étapes à partir du 1,3,5-triméthoxycalix[6]arène **X₆Me₃H₃**. Tout d'abord, trois bras esters sont fixés sur les trois fonction hydroxy restantes par réaction de Williamson avec le bromoacétate d'éthyle (91%). La molécule est ensuite réduite en tri-alcool primaire par LiAlH_4 dans l'éther (82%). Après activation des trois fonctions alcool par tosylation (86%), le composé tri-tosylé est engagé dans la réaction de macrocyclisation avec le dérivé tri-nosylé¹ du tren, conduisant au calix[6]arène chapeauté tri-nosylé (21%). La déprotection des groupes nosyl par le thiophénol dans le DMF conduit au calix[6]tren **X₆tren** (66%), obtenu avec un rendement global de 9% sur les cinq étapes.

1. Ns = 2- NO_2PhSO_2 .

L'*ipso*-nitration directe de **X₆tren** est difficilement reproductible et mais conduit au dérivé tri-nitré attendu (63%) après protection du chapeau TREN par trois fonctions Boc, purification par chromatographie sur colonne et déprotection du chapeau en milieu acide. Le faible rendement est expliqué par la dégradation partielle du chapeau TREN à cause de la sensibilité des fonctions amine secondaire en milieu oxydant [10].

La nitration nécessite donc une protection du chapeau, au moins pour la purification par chromatographie. La synthèse optimisée commence donc par la protection quantitative des fonctions amine secondaire par per-acétylation quantitative par du chlorure d'acétyle. La réaction d'*ipso*-nitration sélective conduit alors quantitativement au calix[6]arène tri-nitré sélectivement sur les unités anisole. Après réduction de ce composé en tri-aniline par hydrogénation catalytique (85%) et déprotection quantitative du chapeau tren dans l'acide chlorhydrique 2 M, une réaction de diazotation avec précisément 3.0 équivalents de nitrite de sodium² suivie d'un traitement à l'azoture de sodium conduit au produit désiré **X₆trenN₃** avec un rendement de 85% à partir du calix[6]tren.

5.3 Généralisation de la monoclick à d'autres modes de reconnaissance

5.3.1 Propriétés réceptrices de **X₆tren**

Le calix[6]tren est un récepteur polyvalent [9] (Figure 5.3). Neutre, il peut accueillir des ammoniums primaires, reconnus par l'intermédiaire de liaisons H avec le chapeau azoté. Lorsque le chapeau est per-protoné (quatre protons), la cavité devient polarisée et la structure peut alors recevoir des molécules polaires (nitriles, alcools, amides...) stabilisées dans la cavité par une forte interaction ion-dipôle. Enfin, le chapeau tren peut complexer très fortement des ions métalliques (Zn^{2+} , Cu^{2+} , Cu^{2+}), formant ainsi des complexes entonnoirs capables de coordonner un ligand exogène (amine, alcool, nitrile) à l'intérieur de la cavité.

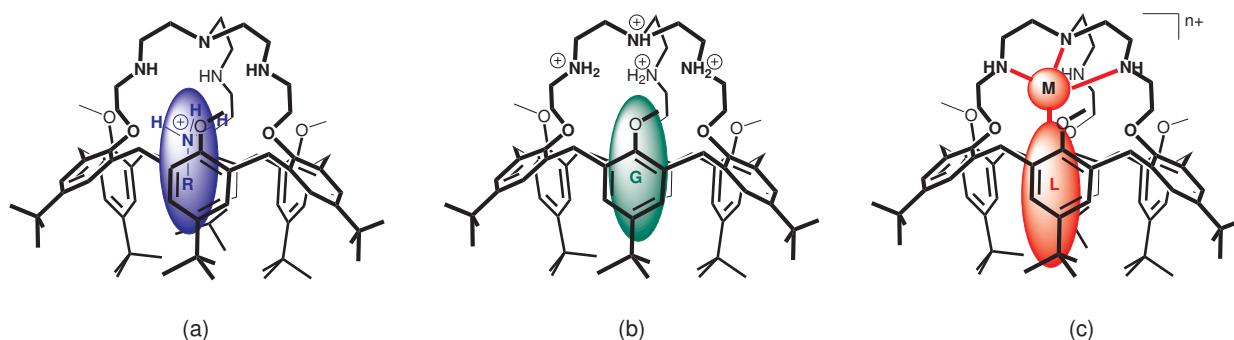


FIGURE 5.3 – Propriétés réceptrices du calix[6]tren : (a) neutre, la molécule peut accueillir un ammonium primaire; (b) tétraprotonée, la cavité est polarisée et peut accueillir des molécules polaires comme un amide ou un alcool; (c) le complexe métallique (Zn^{2+} , Cu^{2+} , ...) peut complexer une molécule possédant une fonction coordinante.

Contrairement aux calix[6]arènes tris-imidazole, il existe donc plusieurs modes de reconnaissance

2. La quantité de NaNO_2 doit être très précise. S'il est en défaut, toutes les fonctions NH_2 ne seront pas diazotées. S'il est en excès, une fonction amine secondaire du chapeau tren réagit, conduisant au dérivé nitrosamine (R_2NNO) que nous n'avons pas réussi à éliminer à ce jour.

5.3.3 Tentative de monoclick par complexation d'un ammonium dans le ligand neutre

L'inclusion du *n*-propylammonium a été mise en évidence dans le ligand **X₆tren** [9]. Le mélange du calix[6]arène neutre avec 1 équivalent d'acide picrique et 6 équivalents de *n*-propylamine dans CDCl₃. Analysée par RMN ¹H à 293 K et 233 K, la solution se révèle être un mélange de ligand monoprotoné et de complexe d'inclusion avec l'ammonium (Schéma 5.4). À 293 K, les proportions n'ont pas pu être déterminées mais à 233 K, le complexe d'inclusion est majoritaire (75%).

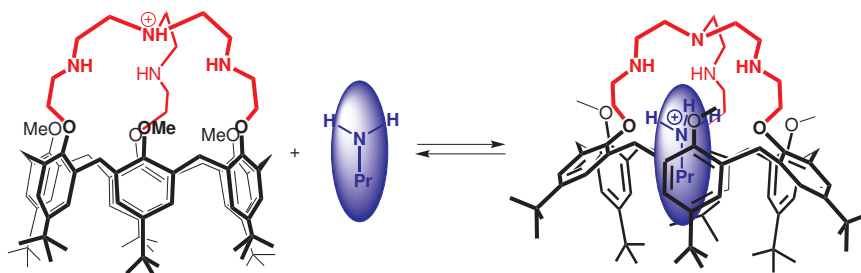


SCHÉMA 5.4 – Équilibre entre le complexe d'inclusion avec l'ammonium $C_4NH_3^+$ et le ligand monoprotoné.

Nous avons tenté de monofonctionnaliser le ligand **X₆trenN₃** en utilisant ce mode de reconnaissance. Pour cela, nous avons utilisé les conditions optimales décrites et mélangé ce ligand à 1 équivalent d'acide picrique et 6 équivalents de l'aminocétylène C_4NH_2 dans du toluène sec (Schéma 5.5). Après 4 heures de chauffage à reflux, le mélange a été analysé par spectrométrie de masse, ce qui n'a pas révélé de produit monofonctionnalisé : il n'y a donc eu aucune conversion.

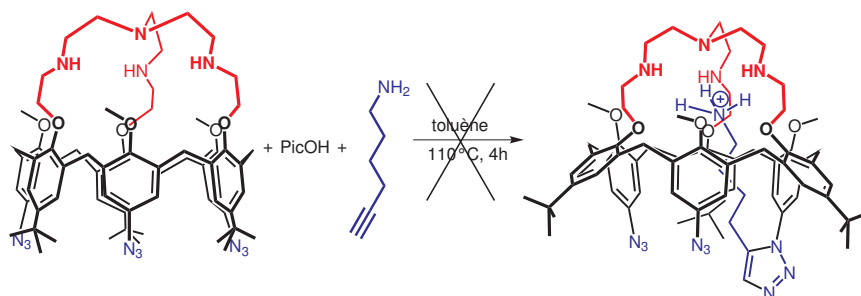
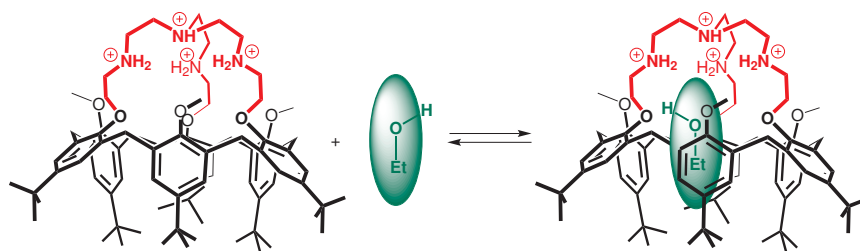


SCHÉMA 5.5 – Tentative de monoclick par inclusion de l'ammonium $C_4NH_3^+$ dans le ligand neutre.

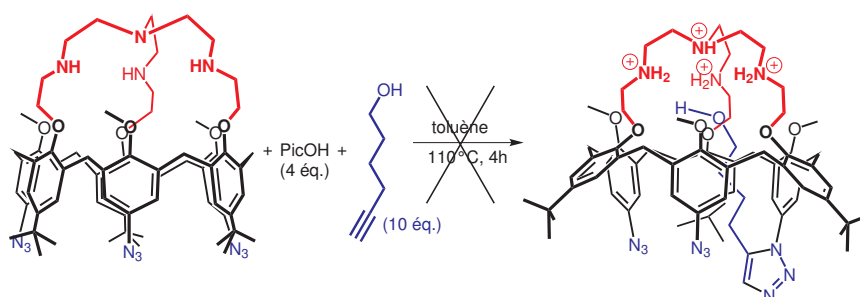
5.3.4 Tentative de monoclick par complexation d'une molécule polaire dans le ligand perprotoné

La coordination d'une molécule d'éthanol à l'intérieur de la cavité du ligand **X₆tren** perprotoné a été mise en évidence par RMN dans CDCl₃ après ajout de 4 équivalents d'acide trifluoroacétique (TFA) et 8 équivalents de ligand (Schéma 5.6). À 293 K, l'éthanol est en échange rapide avec l'extérieur à l'échelle de temps de l'expérience RMN, et à 233 K il est en échange lent.

Nous avons donc ajouté 4 équivalents d'acide picrique et 10 équivalents de l'hydroxyacétylène C_4OH à une solution de ligand **X₆trenN₃** dans le toluène et chauffé le mélange au reflux pendant

SCHÉMA 5.6 – Équilibre d'inclusion de l'alcool C_4OH dans le ligand per-protoné.

4 heures (Schéma 5.7). Le produit obtenu a été analysé par spectrométrie de masse : seul le ligand de départ X_6trenN_3 a pu être observé. Encore une fois, la conversion de la réaction est nulle.

SCHÉMA 5.7 – Tentative de monoclick par inclusion de l'alcool C_4OH dans le ligand perprotoné.

5.3.5 Conclusion sur les tentatives de monofonctionnalisation sans ion Zn^{2+}

Dans les deux cas, les réactions de monofonctionnalisation n'ont pas fonctionné. Le récepteur X_6trenN_3 est différent de X_6tren décrit précédemment : trois groupes $t\text{Bu}$ du calix[6]arène ont été remplacés par des groupes N_3 . De plus, l'amine et l'alcool utilisés sont plus longs que la propylamine et l'éthanol et le solvant est différent. Il est donc possible que l'association ne soit pas possible lorsque ces paramètres sont modifiés. En outre, il est possible qu'à 110°C , température usuelle pour la cycloaddition intramoléculaire, les équilibres d'encapsulation soient déplacés en faveur du ligand protoné. Dans ces conditions, il y aurait trop peu d'inclusion et la réaction serait fortement ralentie. Enfin, il est également possible que les invités utilisés ne soient pas adéquats pour ce système : la longueur de l'espaceur a été optimisée pour un complexe zincique de calix[6]arène tris-imidazole et la longueur optimale de ce système n'est peut-être pas $n = 4$. On peut alors penser qu'en essayant un chauffage à une température plus basse (où l'encapsulation serait moins défavorisée), des solvants non-coordinants différents (chloroforme, THF, etc.) ou un aminoacétylène plus long ou plus court d'un groupe méthylène, il pourrait être possible de réaliser la réaction monoclick.

Après ces tentatives ratées, nous sommes donc dirigés vers la stratégie qui nous a permis de monofonctionnaliser les calix[6]arènes tris-imidazole : la coordination d'un ion métallique qui permet une plus forte association avec un ligand exogène.

5.4 Réaction monoclick sur le complexe zincique

5.4.1 Synthèse et caractérisation du complexe zincique

Le complexe zincique est préparé par réaction du ligand **X₆trenN₃** avec 1.0 équivalent de perchlorate de zinc hexahydraté et de 1.0 équivalent de triéthylamine dans un mélange DCM/CH₃OH 1:1 (Schéma 5.8), d'après la méthode décrite pour le ligand **X₆tren** [13]. Le complexe est isolé avec un rendement de 82% par précipitation au pentane. L'ion Zn²⁺ exaltant l'acidité de l'eau, la triéthylamine est ajoutée afin d'empêcher la protonation du chapeau basique et de déplacer l'équilibre vers la formation du complexe zincique. Le complexe obtenu est dicationique. En effet la couronne oxygénée du petit col est dirigée vers le centre métallique, ce qui empêche la complexation d'un anion. À l'issue de la synthèse, le ligand L est donc une molécule d'eau, et non un ion hydroxyde, même dans ce milieu basique.

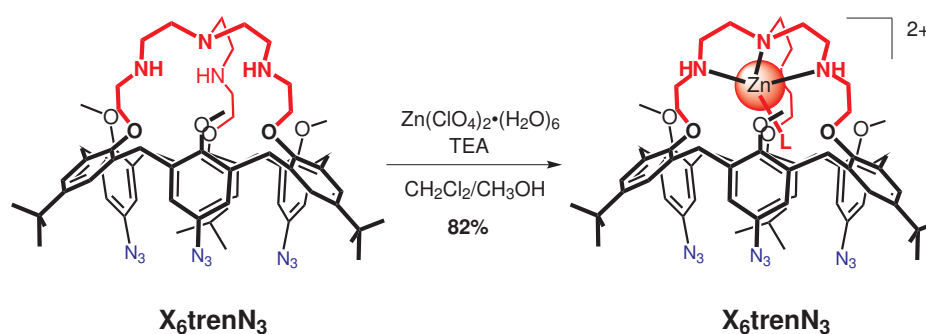


SCHÉMA 5.8 – Réaction de formation du complexe [Zn·**X₆trenN₃**](ClO₄)₂. À l'issue de la synthèse, le ligand coordonné est une molécule d'eau.

Le complexe zincique est caractérisé par spectrométrie de masse : $m/z = 628.8$ (valeur calculée : 628.8 pour l'ion [Zn·**X₆trenN₃**]²⁺) et par RMN ¹H dans CD₃CN (Figure 5.4). L'analyse du spectre révèle que les protons sont tous différenciés : on observe trois singulets d'intégration 9H pour les trois groupes *t*Bu, trois singulets d'intégration 3H pour les trois groupes OCH₃, six doublets d'intégration 1H pour les protons HAr_{N₃} et six doublets d'intégration 1H pour les protons HAr_{*t*Bu}. En solution dans CD₃CN, le complexe ne présente donc pas d'élément de symétrie. Son groupe ponctuel de symétrie est *C*₁ et il est chiral.

Par analogie avec les travaux effectués sur **X₆tren** [13], nous proposons pour l'ion Zn²⁺ une géométrie bipyramide trigonale, dans laquelle l'ion métallique est relié aux quatre atomes d'azote du chapeau et à une molécule d'acétonitrile : les trois atomes d'azote secondaires du chapeau *tren* forment la base des pyramides.

Dans cet arrangement, ces trois atomes d'azote sont reliés à quatre substituants différents, que l'on peut classer par ordre de priorité croissante selon les règles C.I.P. :



Ces trois atomes d'azote sont donc des centres asymétriques. Les trois atomes étant équivalents avant complexation, on peut dénombrer quatre stéréoisomères. Si les trois atomes d'azote ont la même stéréochimie on obtient les composés énantiomères (*S,S,S*) ou (*R,R,R*). On parle alors de composé *homo-chiral*, de groupe ponctuel de symétrie *C*₃. Si l'un des atomes d'azote a une stéréochimie

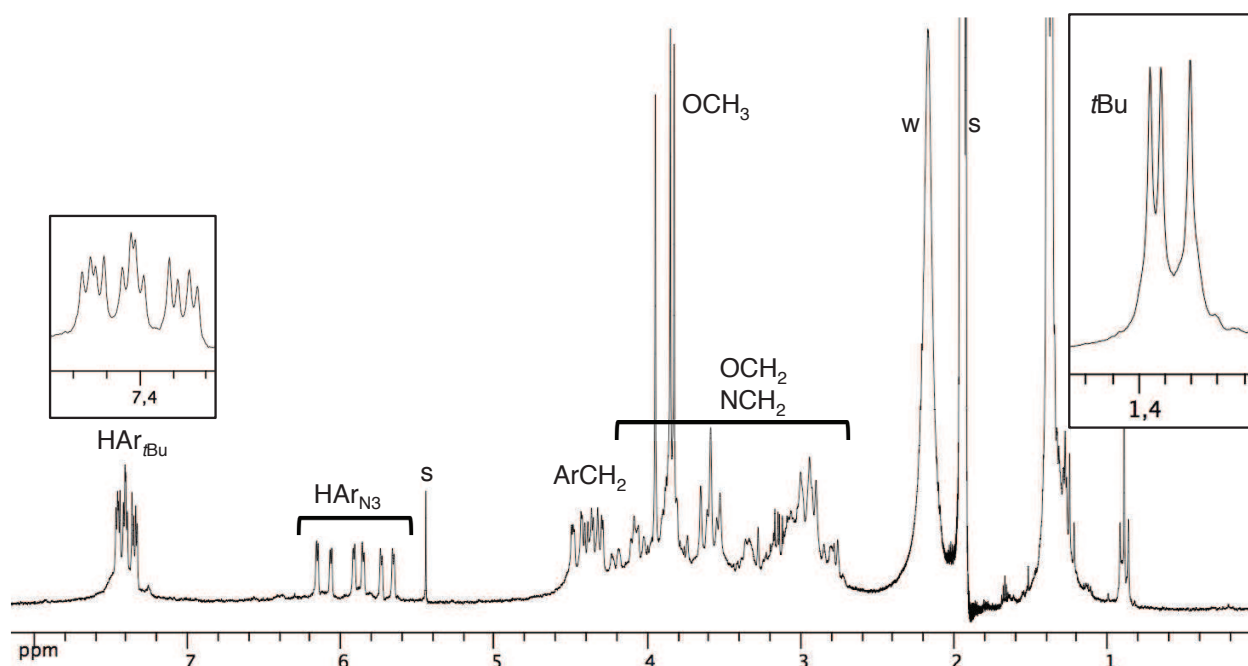


FIGURE 5.4 – RMN (CD_3CN , 250 MHz, 300 K) du complexe $[\text{Zn}\cdot\text{X}_6\text{trenN}_3](\text{ClO}_4)_2$. Les zooms sur les zones des protons $\text{HAr}_{t\text{Bu}}$ et $t\text{Bu}$ sont encadrés.

différente des deux autres, alors on obtient les composés énantiomères (S,S,R) et (R,R,S) . On parle alors de composé *hétéro-chiral*, de groupe ponctuel de symétrie C_1 . Ainsi, le complexe présent en solution dans CD_3CN existe uniquement sous la forme du diastéréoisomère hétéro-chiral (Figure 5.5). Cette propriété avait déjà été observée pour X_6tren , possédant six groupes $t\text{Bu}$ au grand col [9].

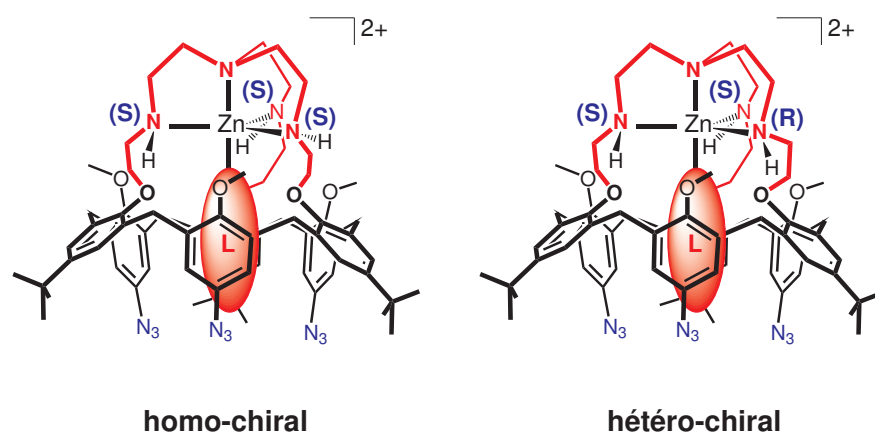


FIGURE 5.5 – Représentation des stéréoisomères (S,S,S) homo-chiral et (S,S,R) hétéro-chiral du complexe $[\text{Zn}\cdot\text{X}_6\text{trenN}_3\cdot(\text{L})]^{2+}$. Dans l'acétonitrile pur ($\text{L} = \text{MeCN}$), seul le stéréoisomère hétéro-chiral est observé.

5.4.2 Inclusion de l'hex-5-yn-1-amine C_4NH_2

L'aminoacétylène C_4NH_2 (environ 5 équivalents)³ a été ajouté à une solution du complexe précurseur $[Zn \cdot X_6trenN_3](ClO_4)_2$ dans CD_3CN (Schéma 5.9).

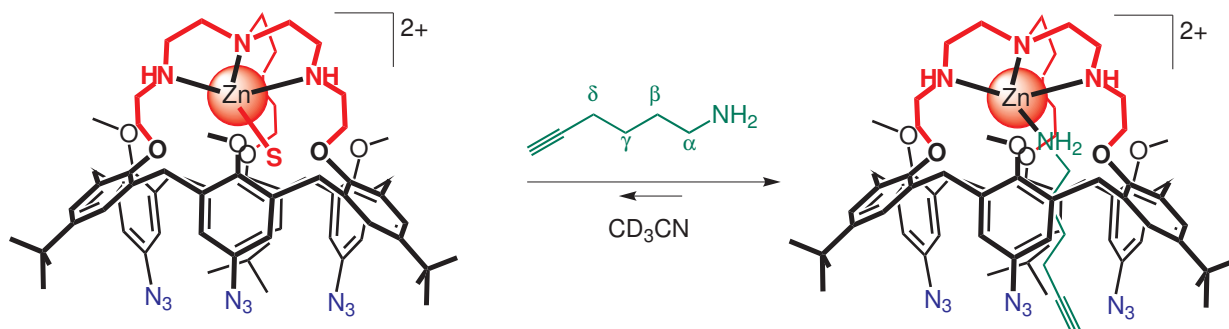


SCHÉMA 5.9 – Synthèse du complexe d'inclusion $[Zn \cdot X_6trenN_3 \cdot (C_4NH_2)](ClO_4)_2$ dans CD_3CN .

L'apparition sur le spectre RMN 1H (Figure 5.6) de résonances à champ fort correspondant aux méthylènes β et γ de l'aminoacétylène, ainsi que la disparition des signaux du complexe précurseur $[Zn \cdot X_6trenN_3 \cdot (MeCN)](ClO_4)_2$, attestent de la coordination quantitative de l'invité à l'ion Zn^{2+} à travers la cavité. Les résonances de la structure calix[6]arène sont plus complexes. On peut observer huit signaux pour les six protons $HArN_3$ au lieu de six précédemment. Cela s'explique par la présence en solution du stéréoisomère homo-chiral (noté + sur le spectre) en plus du complexe hétéro-chiral (noté o sur le spectre). L'intégration des signaux révèle que la solution est de proportion 5:1 en faveur du composé hétéro-chiral. De plus, les protons $HArN_3$ du complexe homo-chiral résonnent sous la forme de deux doublets d'intégration 3H à 6.32 et 6.39 ppm, et non pas en un signal moyenné d'intégration 6H, ce qui révèle que la racémisation de ce stéréoisomère ($S,S,S \rightleftharpoons R,R,R$) est lente à l'échelle de temps de l'expérience RMN.

5.4.3 Réaction monoclick avec l'hex-5-yn-1-amine C_4NH_2

Le complexe $[Zn \cdot X_6trenN_3](ClO_4)_2$ et 2.0 équivalents de l'aminoacétylène C_4NH_2 dans du toluène sont chauffés à reflux pendant 1h30. Après précipité du solide et trituration au pentane, le complexe monofonctionnalisé à chaîne amine $[Zn \cdot trenM_{C_4NH_2}](ClO_4)_2$ est isolé avec un rendement de 82%. Les conditions réactionnelles (solvant, quantité d'aminoacétylène, température et temps de réaction) sont très similaires à ce qui a été mis au point avec les calix[6]arènes tris-imidazole. La principale différence est la solubilité du complexe zincique précurseur dans le toluène : le milieu est homogène dans ce cas alors qu'il était hétérogène dans le cas tris-imidazole.

Le ligand monofonctionnalisé est caractérisé par spectrométrie de masse : $m/z = 1356.6$ (calc. 1356.7 pour $[trenM_{C_4NH_2} + Zn + ClO_4]^+$). Le spectre RMN du complexe $[Zn \cdot trenM_{C_4NH_2}](ClO_4)_2$ dans CD_3CN est très large et complexe (Figure 5.7). De nouvelles résonances à champ fort, notées * sur le spectre, attestent d'une transformation chimique. Un singulet d'intégration 1H à 7.19 ppm est apparu et correspond au proton H_{tria} nouvellement formé. En chauffant, on n'observe pas non plus une seule espèce fine.

3. La force de la coordination entre l'ion Zn^{2+} et les calix[6]tren étant plus forte qu'avec les calix[6]arènes tris-imidazole, le complexe reste stable même après l'ajout de plusieurs dizaines d'équivalents d'amine.

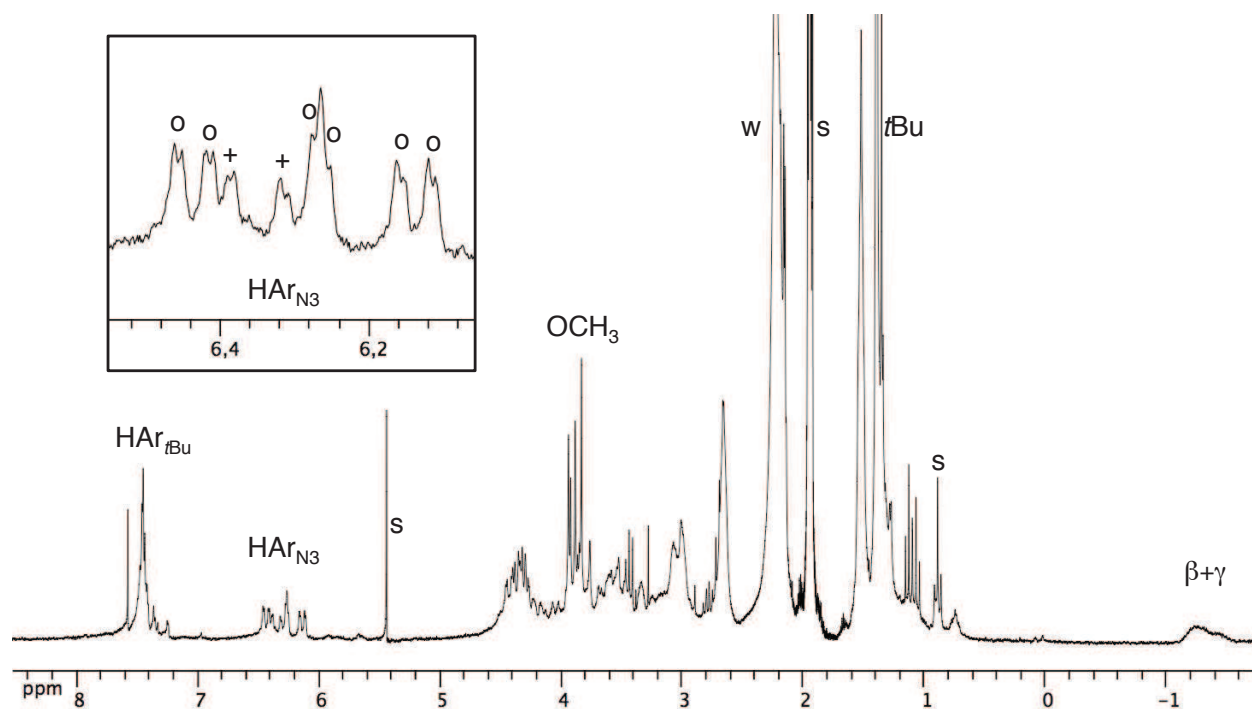


FIGURE 5.6 – RMN ^1H (CD_3CN , 250 MHz, 300 K) du complexe d'inclusion $[\text{Zn}\cdot\text{X}_6\text{trenN}_3\cdot(\text{C}_4\text{NH}_2)](\text{ClO}_4)_2$ avec zoom sur les signaux des protons HAr_{N_3} . Les signaux correspondant aux stéréoisomères hétéro-chiral et homo-chiral sont notés par les symboles o et + respectivement. s = solvant résiduel.

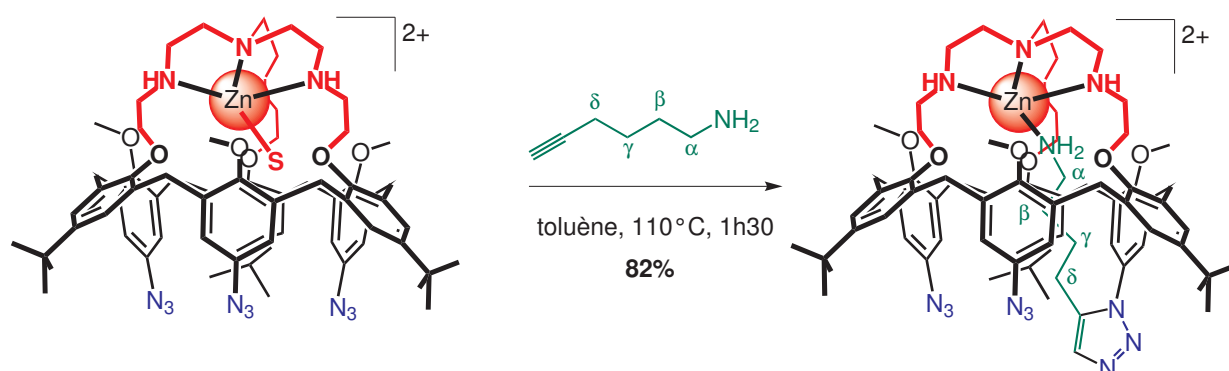


SCHÉMA 5.10 – Synthèse du complexe monofonctionnalisé $[\text{Zn}\cdot\text{trenM}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$.

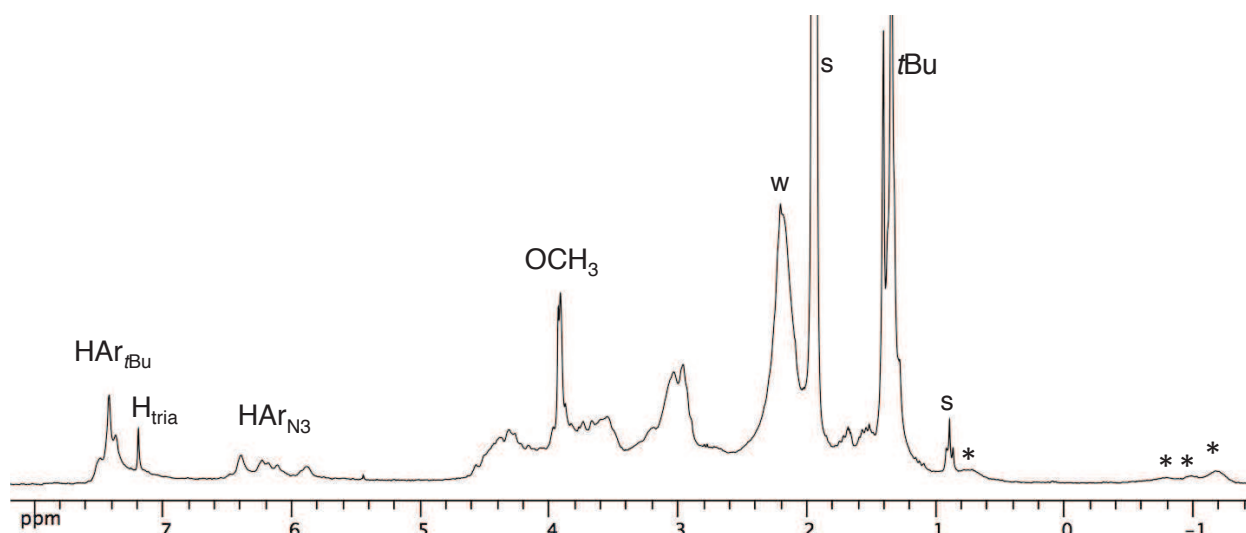


FIGURE 5.7 – RMN ^1H (CD_3CN , 250 MHz, 300 K) du complexe monofonctionnalisé $[\text{Zn}\cdot\text{trenM}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$. * = résonances de la chaîne auto-coordinée. s = solvant résiduel.

L'analyse du complexe d'inclusion $[\text{Zn}\cdot\text{X}_6\text{trenN}_3\cdot(\text{C}_4\text{NH}_2)](\text{ClO}_4)_2$ dans CD_3CN a montré que ce dernier existe en équilibre entre deux diastéréoisomères : un hétéro-chiral et un homo-chiral. Après monofonctionnalisation, la désymétrisation due à la formation d'un seul groupe triazole augmente le nombre de diastéréoisomères. Sous la forme homo-chirale, par exemple (*S,S,S*), la cycloaddition peut avoir lieu sur n'importe quelle unité anisole et conduit au même produit monofonctionnalisé (Figure 5.8). En revanche sous la forme hétéro-chirale, par exemple (*S,S,R*), le triazole peut se trouver entre l'atome d'azote (*S*) et l'atome d'azote (*R*), ou entre les deux azotes (*S*). Au total, le complexe $[\text{Zn}\cdot\text{trenM}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ peut exister en équilibre entre six stéréoisomères : trois paires d'énantiomères. Ceci peut expliquer la complexité du spectre RMN du complexe zincique.

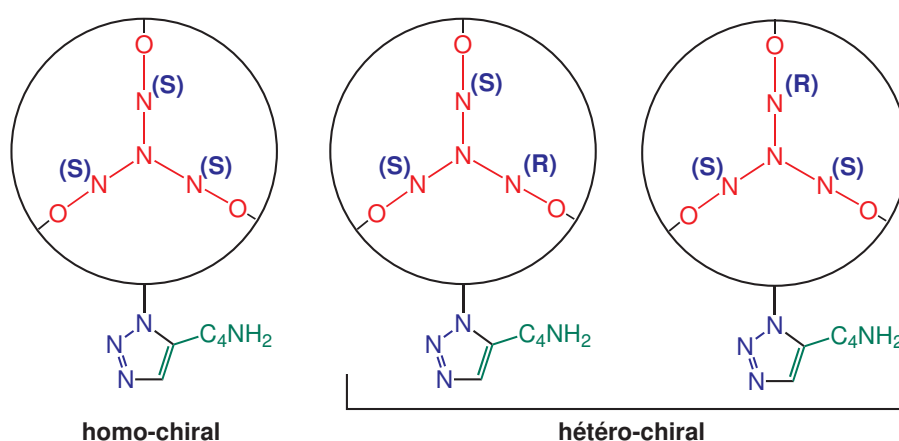


FIGURE 5.8 – Représentation schématique des trois diastéréoisomères du complexe monofonctionnalisé $[\text{Zn}\cdot\text{trenM}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ (leurs énantiomères ne sont pas représentés) : un homo-chiral et deux hétéro-chiraux. La configuration absolue de chaque atome d'azote asymétrique est indiquée entre parenthèses.

5.4.4 Formation du complexe sodique

Afin de décoordiner l'ion Zn^{2+} , nous avons ajouté environ 150 équivalents de NaOD en solution dans D_2O au tube RMN ($V_{\text{CD}_3\text{CN}} \approx 500 \mu\text{L}$, $V_{\text{D}_2\text{O}} \approx 10 \mu\text{L}$). Le spectre évolue lentement. Après une nuit, le spectre enregistré n'évolue plus (Figure 5.9).

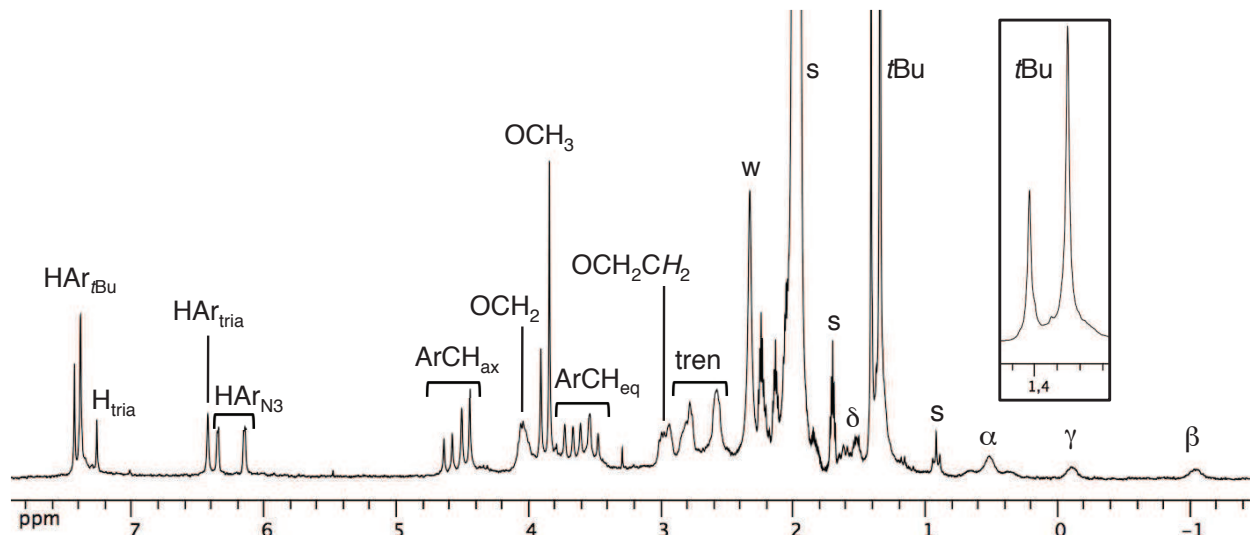


FIGURE 5.9 – RMN ^1H (CD_3CN , 250 MHz, 300 K) du complexe sodique $[\text{Na} \cdot \text{trenM}_{\text{C}_4\text{NH}_2}]^+$ obtenu par ajout de NaOD à une solution du complexe zincique dans CD_3CN . s = solvant résiduel.

Le nombre de signaux révèle la présence d'une seule espèce présentant un plan de symétrie : deux signaux pour les protons HAr_{N_3} et un pour HAr_{tria} , deux singulets de rapport 2:1 pour les groupes $t\text{Bu}$ ou pour les groupes OCH_3 . La symétrie C_s de cette espèce indique que les atomes d'azote ne sont plus des centres stéréogéniques : l'ion Zn^{2+} a donc été décoordiné. Le blindage des résonances de la chaîne amine indique qu'elle se trouve en position endo. Nous proposons donc la formation d'un complexe sodique : l'ion Na^+ remplace l'ion Zn^{2+} et se trouve coordonné aux quatre atomes d'azotes du chapeau et à la fonction amine de la chaîne. L'interaction Na^+ -azote est plus faible et plus labile que l'interaction Zn^{2+} -azote, ce qui explique que l'inversion de configuration des atomes d'azote est moyennée à l'échelle de temps de l'expérience RMN.

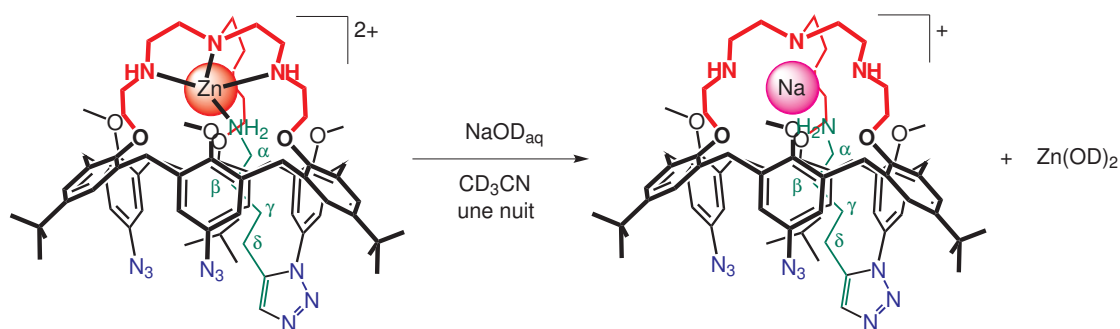


SCHÉMA 5.11 – Synthèse « in situ » du complexe sodique $[\text{Na} \cdot \text{trenM}_{\text{C}_4\text{NH}_2}]^+$ par ajout de NaOD à une solution du complexe zincique dans CD_3CN .

5.5 Conclusion du chapitre

Nous avons donc réussi à adapter au cryptand calix[6]tren la réaction monoclick avec l'aminocétylène C_4NH_2 . Cette réaction pourrait également être menée avec des aminocétylènes différents ou des hydroxycétylènes, conduisant ainsi à des calix[6]tren monofonctionnalisés avec une chaîne coordinante. De la même façon que pour les calix[6]arènes tris-imidazole, les propriétés réceptrices de cette nouvelle classe de composés et donc l'équilibre de décoordination de la chaîne greffée pourront être étudiés en présence d'un ion métallique (Zn^{2+} , Cu^{2+} , Cu^+) ou en monoprotinant ou perprotinant le chapeau tren.

Cette réaction ouvre la voie vers un calix[6]azacryptand présentant une chiralité inhérente en répétant le processus avec un invité différent. Contrairement aux calix[6]arènes tris-imidazole, une telle espèce ne subit pas d'inversion cône-cône et la résolution du mélange racémique est envisageable par des méthodes classiques.

La disparition du phénomène dynamique d'inversion simplifierait les études avec des invités chiraux. Nous avons constaté que la complexation d'un ion Zn^{2+} crée trois centres asymétriques sur le chapeau. Toutefois, les autres modes de reconnaissance du calix[6]tren sont basés sur des interactions différentes qui ne bloquent pas l'inversion de configuration des atomes d'azote du chapeau tren.

Le travail de monofonctionnalisation du calix[6]tren est poursuivi par Alex Inthasot dans le cadre d'une thèse en co-tutelle entre notre équipe et l'équipe d'Ivan Jabin (Université Libre de Bruxelles).

Bibliographie du chapitre

- [1] Sénèque, O. ; Rager, M. ; Giorgi, M. ; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6183–6189.
- [2] Darbost, U. ; Giorgi, M. ; Reinaud, O. ; Jabin, I. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4879–4884.
- [3] Zeng, X. ; Hucher, N. ; Reinaud, O. ; Jabin, I. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6886–6889.
- [4] Jabin, I. ; Reinaud, O. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3416–3419.
- [5] Zeng, X. ; Coquière, D. ; Alenda, A. ; Garrier, E. ; Prangé, T. ; Li, Y. ; Reinaud, O. ; Jabin, I. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6393–6402.
- [6] Le Poul, N. ; Douziech, B. ; Zeitouny, J. ; Thiabaud, G. ; Colas, H. ; Conan, F. ; Cosquer, N. ; Jabin, I. ; Lagrost, C. ; Hapiot, P. ; et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17800–17807.
- [7] Thiabaud, G. ; Guillemot, G. ; Schmitz-Afonso, I. ; Colasson, B. ; Reinaud, O. *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7519–7522.
- [8] Izzet, G. ; Douziech, B. ; Prangé, T. ; Tomas, A. ; Jabin, I. ; Le Mest, Y. ; Reinaud, O. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 6831.
- [9] Darbost, U. ; Rager, M. ; Petit, S. ; Jabin, I. ; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8517–8525.
- [10] Lejeune, M. ; Picron, J. ; Mattiuzzi, A. ; Lascaux, A. ; De Cesco, S. ; Brugnara, A. ; Thiabaud, G. ; Darbost, U. ; Coquière, D. ; Colasson, B. ; et al. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3838–3845.
- [11] Le Gac, S. ; Giorgi, M. ; Jabin, I. *Supramol. Chem.* **2007**, *19*, 185–197.
- [12] Dang Thy, M.-D. ; *Mémoire de Master : Utilisation des propriétés hôte-invité des calix[6]tris-acide pour la fonctionnalisation sélective* ; Université Libre de Bruxelles **2011**.
- [13] Darbost, U. ; Zeng, X. ; Rager, M.-N. ; Giorgi, M. ; Jabin, I. ; Reinaud, O. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, *2004*, 4371–4374.

Conclusion et perspectives

Le propos premier de cette thèse est la synthèse de calix[6]arènes présentant une chiralité inhérente, la caractérisation de leur chiralité singulière et l'étude des propriétés réceptrices de leurs complexes métalliques vis-à-vis de ligands chiraux. En l'occurrence, la chiralité inhérente émerge de l'hétéro-tris-fonctionnalisation des positions alternées du grand col. L'objectif est donc indissociable de l'élaboration d'une réaction efficace de monofonctionnalisation d'un des précurseurs de symétrie C_{3v} décrits par notre équipe. En combinant les propriétés réceptrices des complexes entonnoirs des calix[6]arènes tris-imidazole avec la cycloaddition thermique de Huisgen, nous avons mis au point la réaction monoclick qui permet l'introduction d'un groupe 1,2,3-triazole sur le grand col du précurseur tris-azoture. Cette réaction est régiosélective à 100% et hautement sélective en faveur du produit monofonctionnalisé (Schéma C.1). Par ce biais, nous avons greffé sur le grand col du calix[6]arène différents groupes, en variant la chaîne carbonée et la fonction coordinante.

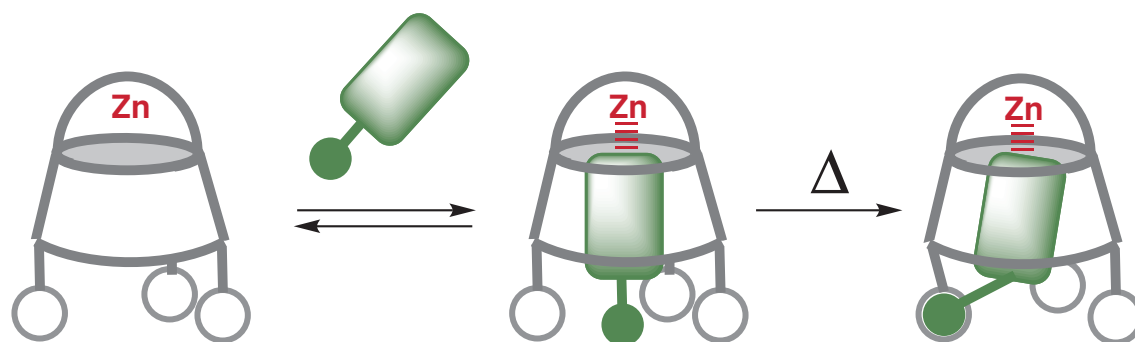


SCHÉMA C.1 – Représentation schématique de la réaction monoclick.

Lors de cette réaction, le rôle du calixarène est similaire à celui d'un enzyme : après reconnaissance du substrat, celui-ci est transformé dans des conditions « douces » par rapport aux conditions usuelles de la cycloaddition intermoléculaire avec une sélectivité remarquable, inexistante sans la préorganisation induite par la complexation. De plus, nous avons démontré que la réaction est très sensible au positionnement du groupe réactif acétylénique dans la cavité, et que la variation de la longueur de chaîne d'un groupe CH_2 par rapport au meilleur substrat diminue considérablement la vitesse de la réaction. Nous avons également démontré le lien entre l'abaissement de la vitesse et la diminution d'adéquation géométrique, à partir de l'analyse de la conformation et de la flexibilité des produits obtenus.

D'un point de vue synthétique, la réaction monoclick ouvre la voie vers des complexes entonnoirs aux structures plus complexes. Il serait aussi intéressant de développer une nouvelle réaction de

monofonctionnalisation. Par exemple, on peut imaginer la mono-réduction du composé tris-azoture en $\mathbf{X}_6(\mathbf{N}_3)_2(\mathbf{NH}_2)$. La transformation de l'aniline obtenue pourrait ensuite permettre l'introduction de groupes de natures très différentes (ammonium quaternaire, urée, amide, etc.) conférant à la cavité de nouvelles possibilités d'interaction avec un invité (liaison H, interaction électrostatique, etc.).

Nous avons donc synthétisé sur le chemin des récepteurs chiraux, de nouveaux calix[6]arènes de symétrie C_s qui diffèrent des ligands précédemment décrits par l'ajout d'un bras possédant une fonction coordinante amine ou alcool. Par leur conception même, ces bras ont une forte tendance à être coordonnés à un ion métallique à l'intérieur de la cavité. Les propriétés réceptrices des complexes métalliques sont donc considérablement modifiées : l'accès de la cavité à un ligand exogène peut être contrôlé finement par la nature de l'ion métallique, de la fonction coordinante, de la longueur de l'espaceur et de la nature du substituant du triazole en position 4.

Lorsque le groupe coordinant est une fonction amine, nous avons mis en évidence la force du lien de coordination entre le groupe NH_2 et un ion Zn^{2+} , Cu^{2+} ou Cu^+ . Dans toutes les conditions testées, ces complexes sont restés auto-coordinés : la cavité est donc fermée pour un ligand exogène et la fonction amine a totalement perdu son caractère basique.

En revanche, le greffage d'un bras alcool conduit à des propriétés hôte-invité intéressantes pour les complexes de zinc et de cuivre (Schéma C.2). En particulier, nous avons démontré que les complexes de cuivre peuvent être vus comme des machines moléculaires en présence de monoxyde de carbone ou d'une amine primaire.

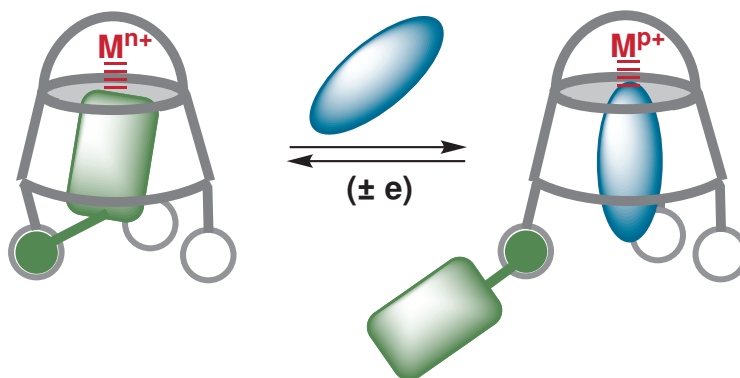


SCHÉMA C.2 – Représentation schématique du déplacement de la chaîne alcool auto-coordinée en présence d'un ligand compétiteur et éventuellement sous stimulus redox.

Lorsque ces systèmes sont soumis à des stimuli électrochimiques redox, ils alternent entre les conformations endo et exo. Le bras alcool subit un mouvement qui le fait alternativement entrer et sortir de la cavité du calixarène.

Il serait également intéressant de transformer la fonction alcool en fonction thiol et utiliser la préorganisation du système et la protection de la fonction coordinante une fois coordonnée dans la cavité afin de stabiliser un complexe Cu^{II} -thiol ou Cu^{II} -thiolate.

Nous avons également mis au point deux stratégies de synthèse de calix[6]arènes présentant une chiralité inhérente à partir de précurseurs monofonctionnalisés avec une amine ou un alcool. Les

complexes de symétrie C_1 obtenus ont été caractérisés, malgré la difficulté liée à leur dissymétrie complète. Ensuite, nous avons synthétisé le premier complexe entonnoir présentant une chiralité inhérente et possédant des propriétés de récepteur moléculaire. Nous avons aussi mis en évidence sa chiralité inhérente par la complexation d'amine à longue chaîne (Schéma C.3).

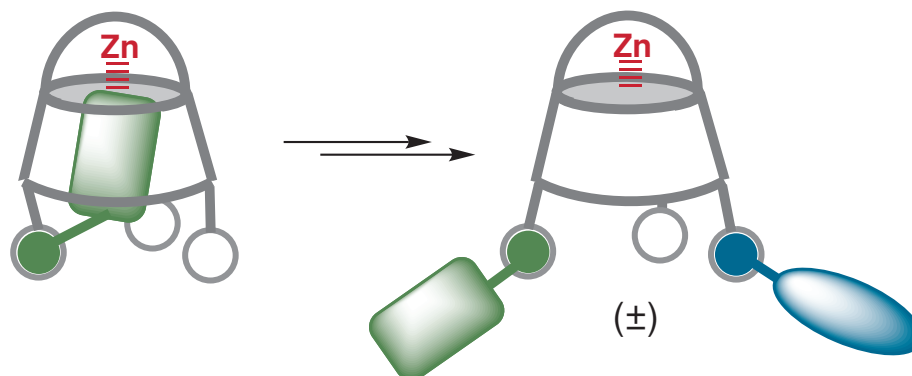


SCHÉMA C.3 – Représentation schématique de la synthèse du complexe récepteur chiral.

Ce récepteur est un système complexe qui présente deux sources d'asymétrie capables d'interagir avec un ligand coordonné en position endo : l'arrangement hélicoïdal des bras coordinants autour de l'ion métallique et la disposition dissymétrique des substituants alternés du grand col.

L'influence de l'invité chiral (*S*)-méthylbutylamine a tout d'abord été évaluée sur différents complexes symétriques, dans la continuité des travaux commencés par Olivier Sénèque. Nous avons donc mis en évidence par RMN et par dichroïsme circulaire l'induction asymétrique de l'invité vers l'hélice du complexe $[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{Me}_3\text{Imme}_3](\text{ClO}_4)_2$ à hauteur de 30% dans l'acétonitrile. En revanche, la (*S*)-méthylbutylamine ne déplace pas l'équilibre d'inversion hélicoïdale sur le complexe $[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{Tri}_3](\text{ClO}_4)_2$ dont les groupes *t*Bu des unités anisole ont été substituées par trois groupes triazole : l'excès diastéréoisomérique est nul.

De façon similaire, l'inclusion dans les complexes symétriques des invités dont le carbone asymétrique est éloigné de la fonction coordinante, (**2**) et (**5**), n'induit pas non plus la formation préférentielle d'une hélice. Ces résultats nous ont ainsi permis de démontrer que l'analyse par RMN ^1H à 300 K des complexes d'inclusion entre l'hôte chiral et les invités chiraux est affranchie de l'influence de l'hélicité, qui est parfaitement moyennée entre l'hélice droite et l'hélice gauche à cette température. La RMN ^1H à 300 K permet donc d'observer exclusivement l'interaction entre l'invité chiral et l'asymétrie inhérente de l'hôte. De cette façon, nous avons pu mettre en évidence la formation de complexes d'inclusion diastéréoisomères entre le complexe chiral et les invités testés. Il reste que l'analyse est très complexe car les signatures de l'hôte précurseur, de l'invité libre et des deux complexes d'inclusion diastéréoisomères se superposent. En utilisant un invité chiral fluoré, nous avons apporté la preuve expérimentale que le mélange peut être très facilement analysé par RMN du noyau ^{19}F : la formation de complexes diastéréoisomères peut être mise en évidence et leurs proportions aisément mesurées.

Même si nous n'avons pas observé de complexation stéréosélective, le système reste prometteur. Maintenant qu'une méthode fiable d'analyse a été trouvée, il serait intéressant de cibler les substrats chiraux susceptibles d'induire une diastéréosélectivité en ayant recours dans un premier temps à la

modélisation moléculaire. Pour rendre le récepteur plus versatile, il serait aussi intéressant de placer la sonde fluorée sur le calixarène, ce qui permettrait de tester un plus grand nombre d'invités en faisant varier la longueur de l'espaceur pour rapprocher le centre asymétrique du grand col, ainsi que la nature des substituants du carbone asymétrique. À ce stade également, une nouvelle réaction de monofonctionnalisation s'avèrerait avantageuse car remplacer un des deux groupes triazole du grand col par une fonction autre augmenterait la différenciation des positions du grand col et sans doute la discrimination lors de la complexation d'un invité chiral. Enfin, les études par dichroïsme circulaire doivent être poursuivies sur les calix[6]arènes présentant une chiralité inhérente.

La généralisation de notre stratégie de synthèse de récepteurs chiraux a été testée pour d'autres types de calixarènes. En collaboration avec l'équipe d'Ivan Jabin (ULB), nous avons montré qu'un autre mode de reconnaissance (combinaison d'interaction électrostatique et de liaisons hydrogène) était efficace pour la réaction de monofonctionnalisation. Nous avons aussi mis au point la monofonctionnalisation du calix[6]tren **X₆trenN₃** avec un aminoacétylène. Cette réaction ouvre la voie vers le premier calix[6]cryptand présentant une chiralité inhérente. À présent, il faut étendre la réaction monoclick à des invités différents puis adapter les stratégies amine-amine et alcool-amine développées sur les systèmes tris-imidazole à la famille calix[6]tren.

La synthèse de calix[6]cryptands chiraux (qui peut être étendue à d'autres calixarènes de cette famille) est très enthousiasmante. En effet, le greffage en trois points d'un chapeau bloque définitivement l'inversion cône-cône et donc la racémisation d'un macrocycle présentant une chiralité inhérente. Les calix[6]cryptands permettent donc de s'affranchir des phénomènes dynamiques intrinsèques aux calix[6]arènes tris-imidazole. La séparation des énantiomères serait alors envisageable par des méthodes classiques (HPLC sur support chiral par exemple).

Enfin, ces objets pourraient être utilisés en réactivité : l'action d'un réactif achiral sur un substrat prochiral complexé dans la cavité asymétrique peut conduire à une stéréosélectivité (Schéma C.4 - haut). Par exemple, on peut penser à une réaction d'époxydation par le *m*-CPBA.

Le travail réalisé au cours de cette thèse et présenté dans ce manuscrit a déjà été largement utilisé au laboratoire par le Dr. Jean-Noel Rebilly pour l'introduction au grand col du calixarène un nombre défini de ligands chélates, et ce dans le but de pouvoir catalyser des réactions d'oxydation au grand col. À moyen terme, il semblerait logique de coupler la chiralité et la réactivité pour promouvoir la transformation asymétrique d'un substrat prochiral ancré dans la cavité biomimétique du calixarène (Schéma C.4 - bas).

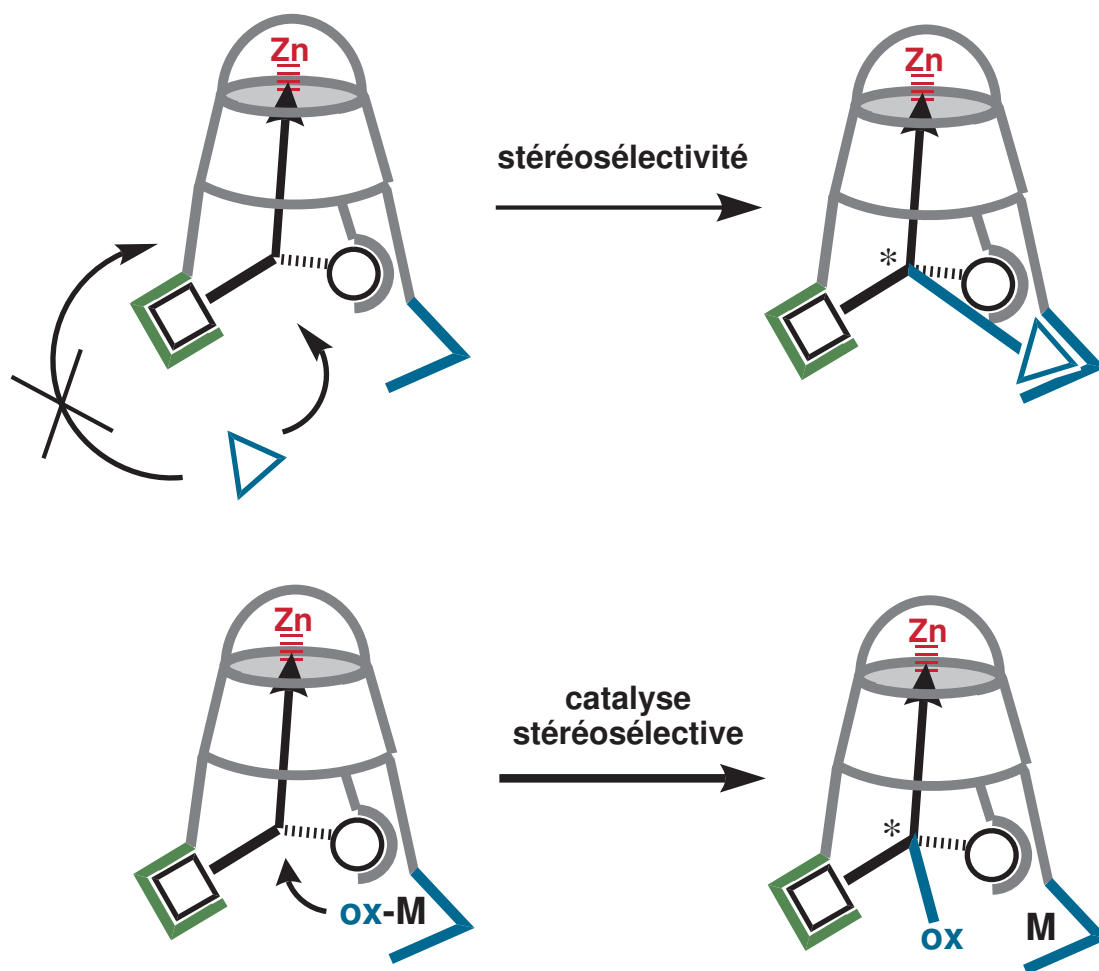


SCHÉMA C.4 – Haut : réaction stéréosélective sur un ligand prochiral complexé dans le calix[6]arène chiral. Bas : Oxydation catalytique par un centre métallique réactif fixé au grand col.

Partie Expérimentale

1 Matériel et méthodes

a. Solvants et réactifs

Les réactifs commerciaux ont été utilisés sans purification. En cas de besoin, les solvants ont été séchés et distillés sous atmosphère d'argon (THF sur sodium/benzophénone, CHCl_3 , DCM et CH_3CN sur CaH_2). Le DMF est conservé sur tamis moléculaire 4 Å sous argon. Le toluène a été acheté sec et est conservé sous argon.

b. Chromatographies

Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées sur plaques de silice 60 F₂₅₄ ou d'alumine neutre standard. Pour les calix[6]arènes, les plaques peuvent être révélées par éclairage UV à 254 nm. Les séparations par colonnes chromatographiques ont été effectuées sur de la silice Geduran® Si 60 ou de l'alumine basique Brockmann I, 50-200 μm .

c. Résonance Magnétique Nucléaire

Les expériences RMN ont été réalisées sur des spectromètres Brücker ARX 250 ou Advance 500. Les traces de solvant résiduel ou le poly(diméthyl)siloxane ont été utilisés comme référence interne [1]. Dans le cas des spectres dans CDCl_3 des ligands dérivés du calix[6]tren, le chloroforme deutéré a été filtré sur alumine basique avant utilisation. Les abréviations utilisées pour la description des spectres sont les suivantes :

- *s* : singulet
- *d* : doublet
- *t* : triplet
- *q* : quadruplet
- *qt* : quintuplet
- *m* : multiplet
- *l* : large

d. Spectrophotométrie Infra-Rouge

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre FTIR Perkin-Elmer Spectrum équipé d'une unité ATR MIRacle™(cristal de germanium).

e. Spectrophotométrie UV/Vis

Les spectres UV/Vis ont été enregistrés sur un spectrophotomètre JASCO V-570.

f. Résonance Paramagnétique Électronique

Les spectres RPE ont été enregistrés sur un spectromètre Brüker Elexys à 100 K.

g. Électrochimie

Les études électrochimiques sur les complexes de cuivre ont été effectuées en boîte à gants (Jacomex) ($O_2 < 1$ ppm, $H_2O < 1$ ppm) dans une cellule contenant un montage à trois électrodes (électrode de travail : carbone vitreux, électrode de référence : fil d'argent, contre-électrode : platine). Le ferrocène a été ajouté à la fin de chaque expérience afin de déterminer les valeurs des potentiels redox. Le potentiel de la cellule a été contrôlé par un potentiostat AUTOLAB PGSTAT 100 (Ecochemie). Le dichlorométhane anhydre « extra-dry » ($H_2O < 30$ ppm, Acros) a été utilisé tel qu'il a été reçu et stocké sous azote dans la boîte à gants. Le sel de fond NBu_4PF_6 a été synthétisé à partir de NBu_4OH (Fluka) et HPF_6 (Aldrich). Après purification et séchage sous vide à $100^\circ C$ pendant 48h, le sel est stocké sous azote dans la boîte à gants.

h. Spectrométrie de masse

Les spectres de masse ont été enregistrés en mode ESI positif sur un spectromètre ThermoFinnigan LCQ Advantage. L'échantillon est dissous dans le méthanol, le DCM ou l'acétonitrile.

i. Dichroïsme circulaire

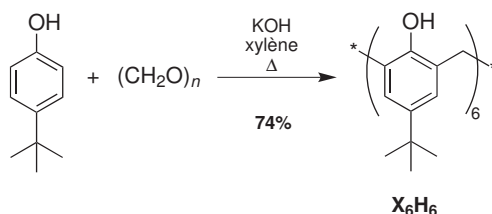
Les spectres de dichroïsme circulaire ont été enregistrés sur un appareil Jobin Yvon CD6 thermostaté, dans une cuve en quartz de volume $250\ \mu L$ et d'épaisseur 0.1 cm.

j. Précautions particulières

Bien que nous n'ayons rencontré aucun problème, il est connu que les sels de perchlorates avec des ligands organiques, ainsi que les azotures organiques sont potentiellement explosifs et doivent être manipulés avec précautions. En particulier, ils ne doivent pas être chauffés sous un vide poussé.

2 Synthèse de calix[6]arènes symétriques

2.1 X_6H_6



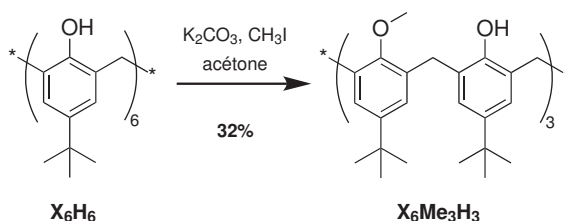
Le protocole utilisé correspond à la méthode décrite [2].

Du *para-tert*butylphénol (100 g, 0.66 mol, 1.0 eq), une solution aqueuse de formaldéhyde 37% (135 mL, 1.80 mol, 2.7 eq) et de la potasse (15 g, 0.22 mol, 0.34 eq) sont placés dans un ballon tricol de 2 L adapté d'un montage de Dean-Stard et d'une agitation mécanique. Le mélange est chauffé à 200°C puis de l'argon est mis à buller à travers le montage. L'eau s'évapore alors. Lorsque le mélange a un aspect de pâte jaune brillant, du *para*-xylène est ajouté (1 L). Le mélange est alors chauffé à 300°C et le débit d'argon est augmenté. Lorsque toute l'eau a été distillée, le chauffage est baissé à 175°C et le flux d'argon est diminué. Le mélange est agité pendant 3 heures à cette température puis il est refroidi à 0°C. Le précipité obtenu est alors filtré sur fritté, lavé au xylène et transvasé dans un erlenmeyer de 3 L. Du chloroforme (2.5 L) et de l'acide chlorhydrique molaire (800 mL) sont ajoutés et le mélange est agité pendant 25 min. La solution est transvasée dans une ampoule à décanter de 4 L et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite au chloroforme (250 mL) et la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée sous pression réduite à un volume d'environ 1 L. À cette solution obtenue est ajoutée 2 L d'acétone chaude et la solution est laissée au repos pendant une nuit. Le solide blanc qui a précipité est filtré sur fritté et séché (79.6 g, 74%).

Les caractérisations spectroscopiques sont conformes à la littérature.

1H RMN (250 MHz, $CDCl_3$, 300 K) δ (ppm) : 1.26 (s, 54H, *t*Bu), 3.90 (sl, 12H, $ArCH_2$), 7.14 (s, 12H, ArH), 10.52 (s, 6H, OH).

2.2 $X_6Me_3H_3$



Le protocole utilisé correspond à la méthode décrite [3].

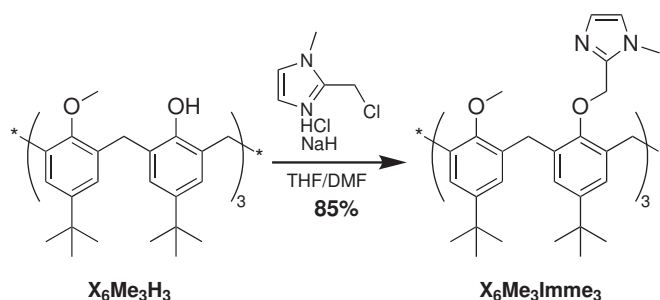
Une solution de X_6H_6 (20.0 g, 20.5 mmol, 1.0 eq), K_2CO_3 (4.54 g, 32.8 mmol, 1.6 eq) et CH_3I (12.8 mL, 205 mmol, 10 eq) dans l'acétone (1.5 L) est portée à reflux sous atmosphère d'argon pendant 21 h. De l'acétate de sodium (53.8 g, 0.39 mol, 19 eq) est ajouté. Le mélange est agité à TA pendant 3 jours puis le solvant est évaporé. $CHCl_3$ (1.3 L), et HCl 2M (1.2 L) sont ajoutés. Le mélange est agité vigoureusement pendant 15 h. La phase aqueuse est extraite au DCM (4x 500

mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées sous pression réduite. Le brut réactionnel est solubilisé dans un minimum de DCM et les insolubles sont filtrés. Le produit est purifié par fractions de 10 g par chromatographie flash (SiO_2 , éluant DCM (500 mL) puis DCM/AcOEt 500:3) pour obtenir $\text{X}_6\text{Me}_3\text{H}_3$ (poudre blanche, 6.7 g, 32%).

Les caractérisations spectroscopiques sont conformes à la littérature.

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ (ppm) : 1.02 (s, 27H, $t\text{Bu}(\text{OMe})$), 1.21 (s, 27H, $t\text{Bu}(\text{OH})$), 3.47 (s, 9H, 0CH_3), 3.89 (s, 12H, ArCH_2Ar), 6.72 (sl, 3H, OH), 6.91 (s, 6H, HAr_{OH}), 7.02 (sl, 6H, HAr_{OMe}).

2.3 $\text{X}_6\text{Me}_3\text{Imme}_3$ et $[\text{Zn}\cdot\text{X}_6\text{Me}_3\text{Imme}_3\cdot(\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_2$

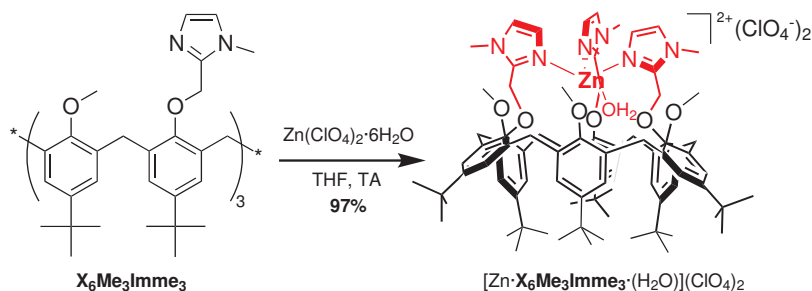


Le protocole utilisé correspond à la méthode décrite [4].

À une solution sous argon de $\text{X}_6\text{Me}_3\text{H}_3$ (2.37 g, 2.33 mmol, 1.0 eq) dans le THF distillé (92 mL) et du DMF anhydre (23 mL) est ajouté NaH 60% dans l'huile, préalablement lavé au pentane (2.79 g, 69.8 mmol, 30 eq) sur une période de 5 minutes. Après 10 minutes d'agitation, ImmeCl·HCl (3.89 g, 23.3 mmol, 10 eq) est ajouté et le mélange est porté au reflux pendant 3 h. Environ trois quarts du volume est évaporé et de l'eau (350 mL) est ajouté. Le précipité obtenu est filtré sur fritté, trituré deux fois à l'eau et repris dans le DCM (50 mL). De l'eau (30 mL) est alors ajoutée et le produit est extrait au DCM (3x 50 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 et concentrées sous pression réduite. Le solide résultant est purifié par chromatographie flash (SiO_2 , DCM/ CH_3OH) pour donner $\text{X}_6\text{Me}_3\text{Imme}_3$ (poudre blanche, 2.58 g, 85%).

Les caractérisations spectroscopiques sont conformes à la littérature.

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ (ppm) : 0.75 (s, 27H, $t\text{Bu}$), 1.34 (s, 27H, $t\text{Bu}$), 2.12 (s, 9H, 0CH_3), 3.18 (d, $J = 15$ Hz, 6H, ArCH_{eq}), 3.86 (s, 9H, NCH_3), 4.43 (d, $J = 15$ Hz, 6H, ArCH_{ax}), 4.99 (s, 6H, ImCH_2), 6.60 (s, 6H, $\text{HAr}_{t\text{Bu}}$), 6.89 (s, 3H, ImH), 6.95 (s, 3H, ImH), 7.20 (s, 6H, HAr_{Imme}).



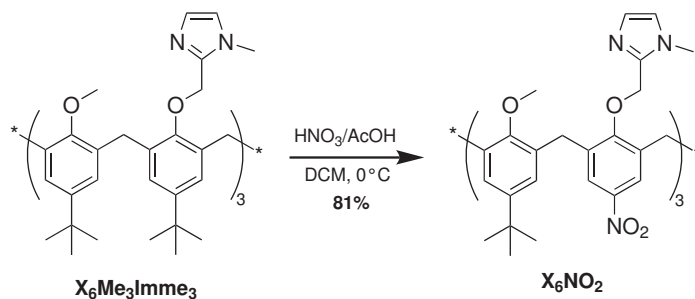
Le protocole utilisé correspond à la méthode décrite [4].

Le ligand **X₆Me₃Imme₃** (g, mmol, 1.0 eq) et $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_6$ sont dissous dans du THF distillé sous atmosphère inerte. Le mélange est agité à TA pendant 30 minutes puis de Et_2O (mL) est ajouté. Le précipité obtenu est filtré, lavé à Et_2O et séché à l'air (solide beige, g, mmol, 97%).

Les caractérisations spectroscopiques sont conformes à la littérature.

¹H RMN (500 MHz, CD₃CN, 300 K) δ (ppm) : 0.74 (s, 27H, *t*Bu), 1.40 (s, 27H, *t*Bu), 3.45 (d, $J = 15$ Hz, 6H, ArCH_{eq}), 3.58 (s, 9H, 0CH_3), 3.72 (s, 9H, NCH_3), 4.16 (d, $J = 15$ Hz, 6H, ArCH_{ax}), 5.27 (s, 6H, ImCH_2), 6.48 (s, 6H, $\text{HAr}_{t\text{Bu}}$), 7.01 (s, 3H, ImH), 7.39 (s, 6H, HAr_{Imme}), 7.48 (s, 3H, ImH).

2.4 X₆NO₂

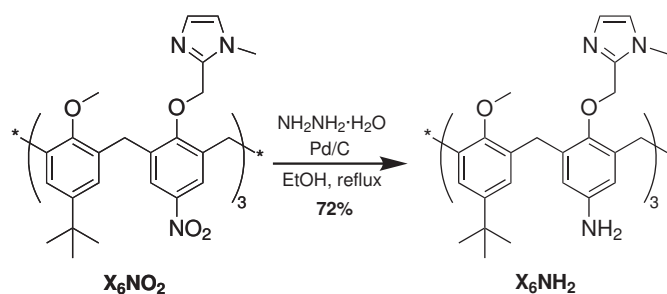


Le protocole utilisé correspond à la méthode décrite [5].

À une solution sous argon de **X₆Me₃Imme₃** (2.68 g, 2.07 mmol, 1.0 eq) dans le DCM distillé (250 mL) est ajouté goutte-à-goutte à 0°C un mélange HNO_3/AcOH 50:50 (30 mL). Le mélange est ensuite agité à TA pendant 2 h. Une solution de soude 4M est ajoutée jusqu'à ce que le pH soit d'environ 8. Les phases sont séparées. Après extraction au DCM (2x 100 mL), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 et évaporées. Le solide résultat est purifié par chromatographie flash sur colonne de Silice (DCM/ $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_{3aq}$) pour donner **X₆NO₂** (solide orange, 2.12 g, 81%).

Les caractérisations spectroscopiques sont conformes à la littérature.

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃, 340 K) δ (ppm) : 1.14 (s, 27H, *t*Bu), 3.17 (s, 9H, 0CH_3), 3.45 (s, 9H, NCH_3), 3.82 (s, 12H, ArCH_2), 4.76 (s, 6H, ImCH_2), 6.75 (s, 3H, ImH), 6.87 (s, 6H, $\text{HAr}_{t\text{Bu}}$), 6.93 (s, 3H, ImH), 7.73 (s, 6H, HAr_{NO_2}).

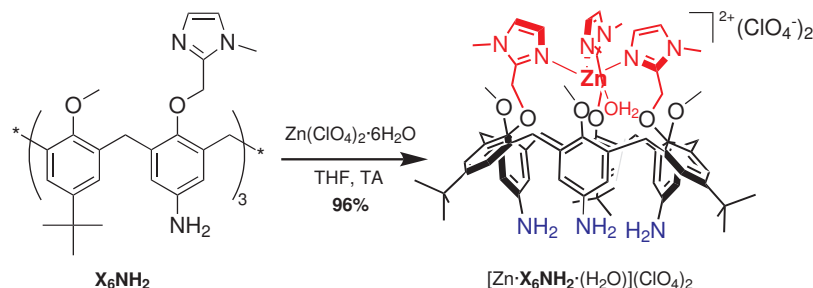
2.5 $\mathbf{X_6NH_2}$ et $[\mathbf{Zn \cdot X_6NH_2 \cdot (H_2O)}](\text{ClO}_4)_2$ 

Le protocole utilisé correspond à la méthode décrite [6].

À une solution sous argon de $\mathbf{X_6NO_2}$ (1.19 g, 0.94 mmol, 1.0 eq) dans l'éthanol absolu (40 mL) est ajouté Pd/C (134 mg) et $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.78 mL, 16 mmol, 17 eq) goutte-à-goutte et le mélange est chauffé au reflux pendant 3 jours. L'éthanol est évaporé, le résidu est repris dans le DCM (100 mL), filtré sur Célite, lavé à l'eau (2x 20 mL), séché sur Na_2SO_4 et évaporé pour donner $\mathbf{X_6NH_2}$ (solide brun, 0.78 g, 72%).

Les caractérisations spectroscopiques sont conformes à la littérature.

^1H RMN (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 300 K) δ (ppm) : 0.81 (s, 27H, $t\text{Bu}$), 1.92 (s, 9H, OCH_3), 3.00 (d, $J = 15$ Hz, 6H, ArCH_{eq}), 3.72 (s, 9H, NCH_3), 4.24 (d, $J = 15$ Hz, 6H, ArCH_{ax}), 4.80 (s, 6H, NH_2), 4.91 (s, 6H, ImCH_2), 6.45 (s, 6H, HAr_{NH_2}), 6.65 (s, 6H, $\text{HAr}_{t\text{Bu}}$), 6.85 (s, 3H, ImH), 7.18 (s, 3H, ImH).

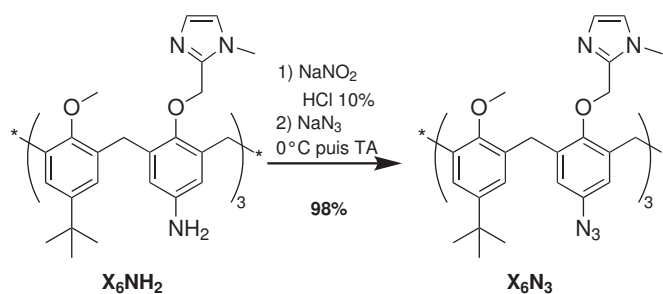


Le protocole utilisé correspond à la méthode décrite [6].

Le ligand $\mathbf{X_6NH_2}$ (g, mmol, 1.0 eq) et $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_6$ sont dissous dans du THF distillé sous atmosphère inerte. Le mélange est agité à TA pendant 30 minutes puis Et_2O (mL) est ajouté. Le précipité obtenu est centrifugé, lavé à Et_2O et séché à l'air (solide beige, g, mmol, 96%).

Les caractérisations spectroscopiques sont conformes à la littérature.

^1H RMN (250 MHz, CD_3CN , 300 K) δ (ppm) : 1.39 (s, 27H, $t\text{Bu}$), 3.44 (d, $J = 15.2$ Hz, 6H, ArCH_{eq}), 3.56 (s, 9H, OCH_3), 3.58 (s, 9H, NCH_3), 3.99 (d, $J = 15.2$ Hz, 6H, ArCH_{ax}), 4.96 (s, 6H, ImCH_2), 5.49 (s, 6H, HAr_{NH_2}), 6.80 (d, $J = 2.5$ Hz, 3H, ImH), 7.32 (s, 6H, $\text{HAr}_{t\text{Bu}}$), 7.35 (d, $J = 2.5$ Hz, 3H, ImH).

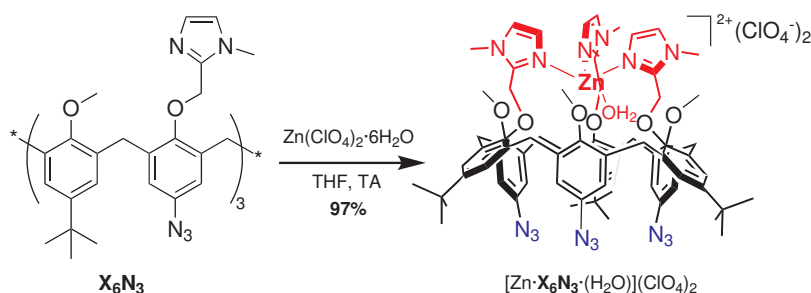
2.6 $\mathbf{X_6N_3}$, $[\mathbf{Zn \cdot X_6N_3 \cdot (H_2O)}](\text{ClO}_4)_2$ et $[\mathbf{Cd \cdot X_6N_3 \cdot (H_2O)}](\text{ClO}_4)_2$ 

Le protocole utilisé correspond à la méthode décrite [7].

À une solution à 0°C de $\mathbf{X_6NH_2}$ (0.70 g, 0.59 mmol, 1.0 eq) dans HCl 10% (55 mL) est ajouté NaNO_2 solide (0.15 g, 2.07 mmol, 3.5 eq) et la solution est agitée à 0°C pendant 20 minutes. Une solution de NaN_3 (0.14 g, 2.24 mmol, 3.8 eq) dans l'eau (3.5 mL) est ajoutée goutte-à-goutte. La solution est agitée à TA pendant 1h30 puis neutralisée avec de la soude en pastilles (9.6 g) à 0°C . La solution est extraite au DCM (2x 50 mL). Les phases organiques réunies sont lavées à l'eau (2x 30 mL), séchées sur Na_2SO_4 et évaporées pour donner $\mathbf{X_6N_3}$ (solide brun, 0.71 g, 95%).

Les caractérisations spectroscopiques sont conformes à la littérature.

^1H RMN (250 MHz, CD_3CN , $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_6$ en excès, 300 K) δ (ppm) : 1.37 (s, 27H, $t\text{Bu}$), 3.55 (d, $J = 16$ Hz, 6H, ArCH_{eq}), 3.65 (s, 18H, 0CH_3 et NCH_3), 4.07 (d, $J = 16$ Hz, 6H, ArCH_{ax}), 5.04 (s, 6H, ImCH_2), 5.90 (s, 6H, HAr_{N_3}), 6.89 (s, 3H, ImH), 7.40 (s, 6H, $\text{HAr}_{t\text{Bu}}$), 7.42 (s, 3H, ImH).

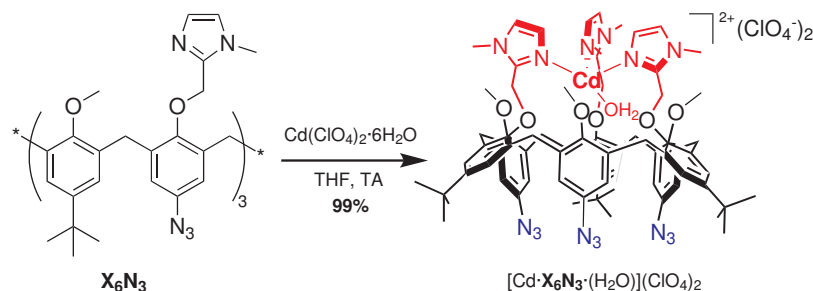


Le protocole utilisé correspond à la méthode décrite [7].

À une solution de $\mathbf{X_6N_3}$ (712 mg, 569 mmol, 1.0 eq) dans du THF distillé (10 mL) est ajouté $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_6$ solide (212 mg, 569 mmol, 1.0 eq). Le mélange est agité pendant 1h30 puis le complexe est précipité à Et_2O (80 mL), filtré et séché à l'air libre (solide brun, 846 mg, 97%).

Les caractérisations spectroscopiques sont conformes à la littérature.

^1H RMN (250 MHz, CD_3CN , 300 K) δ (ppm) : 1.37 (s, 27H, $t\text{Bu}$), 3.55 (d, $J = 16$ Hz, 6H, ArCH_{eq}), 3.65 (s, 18H, 0CH_3 et NCH_3), 4.07 (d, $J = 16$ Hz, 6H, ArCH_{ax}), 5.04 (s, 6H, ImCH_2), 5.90 (s, 6H, HAr_{N_3}), 6.89 (s, 3H, ImH), 7.40 (s, 6H, $\text{HAr}_{t\text{Bu}}$), 7.42 (s, 3H, ImH).

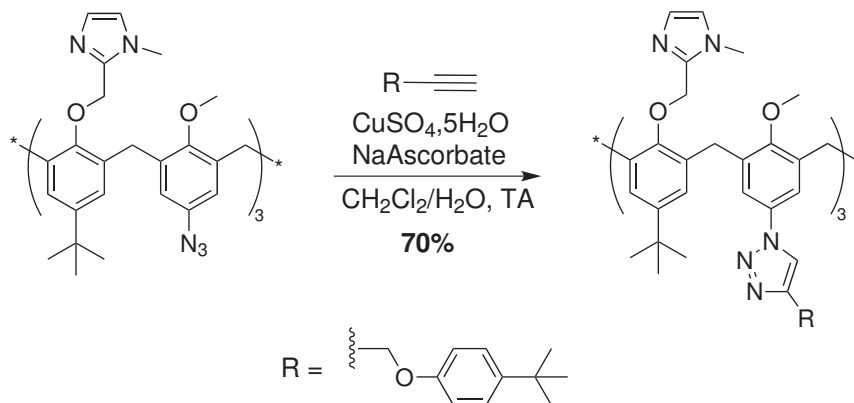


Le protocole utilisé correspond à la méthode décrite [7].

Le ligand X_6N_3 (g, mmol, 1.0 eq) et $\text{Cd}(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_6$ sont dissous dans du THF distillé sous atmosphère inerte. Le mélange est agité à TA pendant 30 minutes puis de Et_2O (mL) est ajouté. Le précipité obtenu est centrifugé, lavé à Et_2O et séché à l'air (solide beige, g, mmol, 99%).

^1H RMN (250 MHz, CD_3CN , 300 K) δ (ppm) : 1.37 (s, 27H, $t\text{Bu}$), 3.39 (s, 18H, OCH_3), 3.53 (d, $J = 16$ Hz, 6H, ArCH_{eq}), 3.65 (s, 18H, NCH_3), 4.04 (d, $J = 16$ Hz, 6H, ArCH_{ax}), 4.98 (s, 6H, ImCH_2), 5.85 (s, 6H, HAr_{N_3}), 7.06 (s, 3H, ImH), 7.29 (s, 3H, ImH), 7.38 (s, 6H, $\text{HAr}_{t\text{Bu}}$).

2.7 X_6Tria_3 et $[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{Tria}_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$

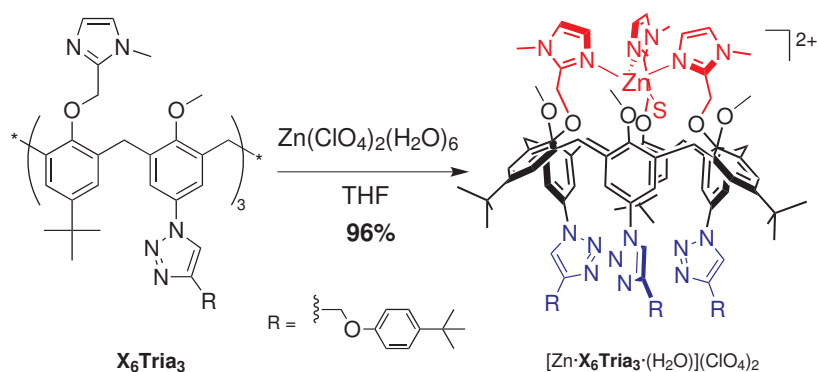


Le ligand X_6N_3 (211 mg, 0.17 mmol, 1.0 éq), le *tert*-butyl-4-(prop-2-ynyloxy)benzène (105 mg, 0.56 mmol, 3.3 éq), l'ascorbate de sodium (40 mg, 0.20 mmol, 1.2 éq) et $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (25 mg, 0.10 mmol, 0.6 éq.) sont mélangés dans CH_2Cl_2 (1.7 mL) et H_2O (1.7 mL). Le mélange hétérogène est agité vigoureusement à TA et suivi par IR. Au bout de 24h, la bande d'absorption N_3 à 2109 cm^{-1} a disparu. Sont alors ajoutés CH_2Cl_2 (10 mL), H_2O (10 mL) et 10 gouttes d'ammoniaque 27%. Les phases sont séparées puis la phase aqueuse est extraite à CH_2Cl_2 (2x 10 mL) puis les phases organiques sont lavées à H_2O (2x 20 mL), séchées sur Na_2SO_4 et évaporées. Le solide huileux obtenu est trituré à Et_2O et séché sous vide pour donner le ligand X_6Tria_3 (solide brun, 215 mg, 0.12 mmol, 70%).

Les caractérisations spectroscopiques sont conformes à la littérature [7].

^1H RMN (250 MHz, CD_3CN , 343 K) δ (ppm) : 1.09 (s, 27H, $t\text{Bu}$), 1.29 (s, 27H, $t\text{Bu}$), 3.07 (sl, 6H, ArCH_{eq}), 3.46 (s, 9H, NCH_3), 3.74 (s, 9H, OCH_3), 4.54 (sl, 6H, ArCH_{ax}), 4.88 (sl, 12H, $\text{ImCH}_2 + \text{OCH}_2$), 6.72 (s, 6H, HAr_{tria}), 6.88 (d, $J = 8.75$ Hz, 6H, HPh), 7.09 (s, 6H, $\text{HAr}_{t\text{Bu}}$), 7.26 (s, 6H, ImH), 7.32 (d, $J = 8.75$ Hz, 6H, HPh), 7.73 (sl, 3H, H_{tria}). ^1H RMN (avec un excès de $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$, 250 MHz, CD_3CN , 300 K) δ (ppm) : 1.22 (s, 27H, $t\text{Bu}$), 1.34 (s, 27H, $t\text{Bu}$), 3.64

(d, $J = 14.47$ Hz, 6H, ArCH_{eq}), 3.62 (s, 9H, NCH_3), 3.78 (s, 9H, OCH_3), 4.10 (s, 6H, ArCH_{ax}), 5.13 (s, 6H, ImCH_2), 5.13 (s, 6H, OCH_2), 6.37 (s, 6H, HAr_{tria}), 6.83 (d, $J = 8.75$ Hz, 6H, HPh), 6.99 (s, 6H, ImH), 7.30 (HPh , d, $J = 8.75$ Hz, 6H), 7.39 (s, 6H, $\text{HAr}_{t\text{Bu}}$), 7.48 (s, 3H, ImH), 8.10 (s, 3H, H_{tria}). ^{13}C RMN (avec un excès de $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$, 63 MHz, CD_3CN , 300 K) δ (ppm) : 157.7, 156.0, 155.3, 149.2, 148.1, 145.9, 144.5, 137.5, 132.6, 132.1, 130.0, 129.1, 126.7, 124.8, 122.2, 116.2, 113.7, 65.0, 62.5, 60.2, 59.9, 34.1, 32.8, 31.2, 30.8, 28.7. T_f : 201 °C. ESI-MS (CH_3OH) m/z : 1816.9 (calc. 1817.1 pour $[\text{X}_6\text{Tri}_3 + \text{H}]^+$).



Le protocole utilisé correspond à la méthode décrite [7].

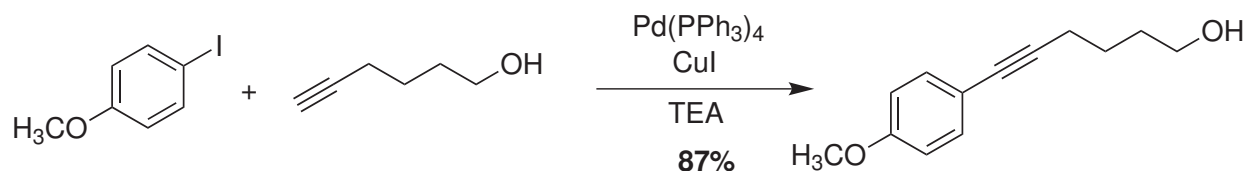
Le ligand X_6Tri_3 (87 mg, 48 mmol, 1.0 éq) et $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_6$ (17.8 mg, 48 mmol, 1.0 éq) sont dissous dans du THF distillé (1 mL) sous atmosphère inerte. Le mélange est agité à TA pendant 1h puis Et_2O (10 mL) est ajouté. Le précipité obtenu est centrifugé, lavé à Et_2O et séché à l'air (solide beige, 96 mg, 46 mmol, 96%).

Les caractérisations spectroscopiques sont conformes à la littérature.

^1H RMN (250 MHz, CD_3CN , 300 K) δ (ppm) : 1.22 (s, 27H, $t\text{Bu}$), 1.34 (s, 27H, $t\text{Bu}$), 1.37 (s, 27H, $t\text{Bu}$), 1.34 (s, 27H, $t\text{Bu}$), 3.60 (d, $J = 14.47$ Hz, 6H, ArCH_{eq}), 3.64 (s, 9H, NCH_3), 3.71 (s, 9H, OCH_3), 4.07 (s, 6H, ArCH_{ax}), 5.06 (s, 6H, ImCH_2), 5.13 (s, 6H, OCH_2), 6.56 (s, 6H, HAr_{tria}), 6.80 (d, $J = 8.9$ Hz, 6H, HPh), 6.94 (s, 3H, ImH), 7.20 (d, $J = 8.9$ Hz, 6H, HPh), 7.42 (s, 6H, $\text{HAr}_{t\text{Bu}}$), 7.45 (s, 3H, ImH), 7.66 (s, 3H, H_{tria}). ESI-MS (CH_2Cl_2) m/z : 949.5 (calc. 949.5 pour $[\text{X}_6\text{Tri}_3 + \text{H}_2\text{O} + \text{Zn}]^{2+}$).

3 Synthèse des alcools pour la monofonctionnalisation

3.1 6-(4-méthoxyphényl)hex-5-yn-1-ol $\text{CH}_3\text{OArC}_4\text{OH}$



Le protocole utilisé correspond à la méthode décrite [8].

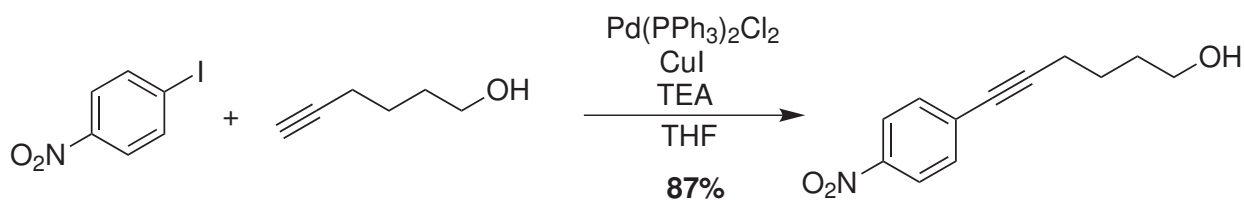
Du *para*-iodométhoxybenzène (3.0 g, 12.8 mmol, 1.2 éq) et de l'hex-5-yn-1-ol (1.05 g, 10.7 mmol, 1.0 éq) sont dissous dans de la triéthylamine distillée (30 mL). $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (124 mg 0.107 mmol, 0.01 éq) et CuI (35 mg, 0.18 mmol, 0.13 éq) sont alors ajoutés. Le mélange devient vite très foncé et est agité

à TA pendant 3 jours. Une solution saturée de chlorure d'ammonium (30 mL) et du DCM (30 mL) sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite au DCM (3x 15 mL) et les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution saturée de chlorure d'ammonium (2x15 mL) puis à l'eau distillée (3x 15 mL). Après séchage sur sulfate de magnésium saturé, la phase organique est évaporée. Le résidu est chromatographié sur colonne de solice (cyclohexane/AcOEt) pour donner une huile orangée (2.14 g, 10.5 mmol, 82%).

Les caractérisations spectroscopiques sont conformes à la littérature.

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ (ppm) : 1.58 (sl, 1H, OH), 1.67-1.75 (m, 4H, $\beta + \gamma$), 2.44 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, δ), 3.70 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, α), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 6.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH). **^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3 , 300 K)** δ (ppm) : 19.2, 25.1, 32.0, 55.0, 55.3, 62.5, 80.6, 88.2, 113.7, 115.9, 132.7, 158.9.

3.2 6-(4-nitrophényl)hex-5-yn-1-ol $\text{NO}_2\text{OArC}_4\text{OH}$



Le protocole utilisé correspond à la méthode décrite [9].

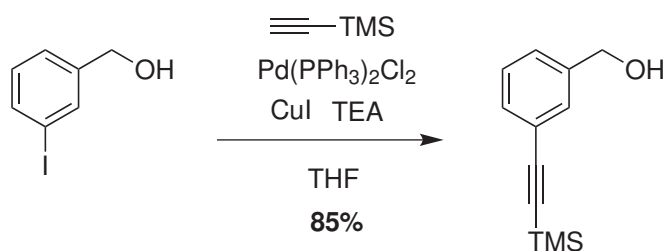
À une solution de *para*iodonitrobenzène (350 mg, 1.40 mmol, 1.0 eq), d'hex-5-yn-1-ol (206 mg, 2.10 mmol, 1.5 eq), de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (50 mg 0.07 mmol, 0.05 eq) et de CuI (35 mg, 0.18 mmol, 0.13 eq) dans le THF distillé (5 mL) est ajouté de la triéthylamine (2.5 eq) goutte-à-goutte. En quelques secondes, le mélange devient noir puis rouge. Après agitation à TA pendant 24 h, le THF est évaporé sous pression réduite. Le résidu est alors repris dans l'acétate d'éthyle (10 mL) et l'eau (10 mL) et extrait à l'acétate d'éthyle (3x 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau (2x 10 mL), séchées sur MgSO₄ et évaporées. Le résidu est ensuite chromatographié sur colonne de silice (cyclohexane/AcOEt 100:0 à 70:30) pour donner le produit 6-(4-nitrophényl)hex-5-yn-1-ol (solide jaune, 87%).

Les caractérisations spectroscopiques sont conformes à la littérature.

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ (ppm) : 1.66-1.76 (m, 4H, $\beta + \gamma$), 1.94 (sl, 1H, OH), 2.48 (t, $J = 6.9$ Hz, δ), 3.68 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, α), 7.48 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, ArH), 8.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, ArH). **^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3 , 300 K)** δ (ppm) : 19.6, 25.0, 32.0, 64.4, 96.4, 123.7, 131.2, 132.4, 146.8.

3.3 Alcool 3-éthynylbenzylique ArCH_2OH

a. Alcool 3-(triméthylsilyléthynyl)benzylique

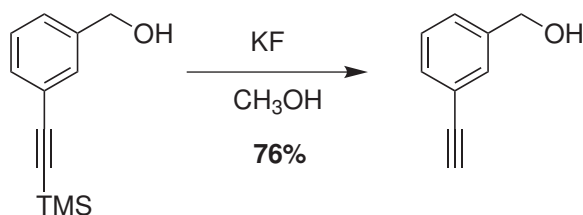


$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (175 mg, 0.25 mmol, 0.05 eq) et CuI (123 mg, 0.13 mmol, 0.13 eq) sont ajoutés sur une solution sous argon d'alcool 3-iodobenzylque (1.17 g, 5.00 mmol, 1.0 eq) dans le THF distillé (10 mL). L'éthynyltriméthylsilane est alors ajouté (760 μL , 5.5 mmol, 1.1 eq) goutte-à-goutte, puis la TEA (et le mélange est agité à TA pendant 48 h. Le THF est ensuite évaporé et le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle et l'eau. La phase aqueuse est extraite à AcOEt (3x 20 mL). Les phases organiques sont rassemblées et lavées à l'eau (2x 30 mL), séchées sur MgSO_4 et évaporées. Le résidu est chromatographié sur colonne de silice (cyclohexane/ AcOEt) pour donner une huile jaune pâle (866 mg, 85%).

Les caractéristiques spectroscopiques sont en accord avec la littérature [10].

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ (ppm) : 0.18 (s, 9H, SiMe_3), 1.70 (sl, 1H, OH), 4.66 (s, 2H, CH_2), 7.25-7.35 (m, 4H, ArH). ^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ (ppm) : -0.03, 64.8, 94.4, 104.8, 123.4, 127.0, 128.4, 130.4, 131.2, 140.9. IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 694, 759, 790, 843, 917, 1023, 1250, 1428, 1482, 1603, 2153, 2899, 2959, 3290, 3337.

b. Alcool 3-éthynylbenzylique ArCH_2OH



KF (1.6 g, 28 mmol, 11 eq) est ajouté à une solution du dérivé silylé (510 mg, 2.5 mmol, 1.0 eq) dans le méthanol (20 mL). Le mélange est agité pendant une nuit et le méthanol est évaporé. Le brut réactionnel est repris dans le DCM (15 mL), filtré sur silice et le DCM est évaporé pour donner une huile jaune pâle (250 mg, 76%). Attention : le produit se dégrade à TA. Il est donc stocké sous argon au congélateur.

Les caractéristiques spectroscopiques sont en accord avec la littérature [11].

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ (ppm) : 3.11 (s, 1H, H_{acet}), 4.66 (s, 2H, CH_2), 7.30-7.48 (m, 4H, ArH). ^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ (ppm) : 64.6, 77.2, 83.5, 122.3, 127.3, 128.5, 130.5, 131.5, 141.1. IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 3330, 3293, 2103, 1482, 1017.

4 Synthèse des amines pour la monofonctionnalisation

4.1 Procédure générale

À l'exception de C_5NH_2 , les amines ont été synthétisées en trois étapes à partir des alcools correspondants par méthylation de l'alcool, formation de l'azoture, puis réduction en amine. La grande majorité des molécules de cette section ont déjà été décrites dans la littérature.

a. Méthylation de l'alcool

Dans une procédure typique, la réaction est conduite sur environ 1 mmol d'alcool. De la triéthylamine (1.2 eq) est ajoutée goutte-à-goutte, à 0°C , sous argon, à une solution de l'alcool approprié (1 mmol, 1.0 eq) et de chlorure de méthyle (1.2 eq) dans du DCM distillé (5 mL). Le mélange est laissé réagir 5 min à 0°C puis 1h à TA. Après ajout d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (10 mL), le méthylate est extrait au DCM (2x 10 mL), les phases organiques sont rassemblées et lavées à NaHCO_3 (10 mL) et à l'eau distillée (10 mL), séchées sur sulfate de magnésium anhydre et concentrées sous pression réduite afin d'obtenir le méthylate correspondant, qui est ensuite utilisé sans purification ultérieure.

b. Synthèse de l'azoture

Dans une procédure typique, la réaction est conduite sur environ 1 mmol d'alcool méthylé. Une solution du méthylate correspondant (1.0 eq) et d'azoture de sodium NaN_3 (1.5 eq) dans le DMF (5 mL) est chauffée à 50°C pendant 3-5 heures (la réaction est suivie par CCM). L'azoture est extrait à l'éther (2x 10 mL), les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau distillée (5x 10 mL), séchées sur sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous pression réduite. L'azoture est obtenu après chromatographie flash sur colonne de silice (éluant DCM/AcOEt).

c. Réduction en amine

Dans une procédure typique, la réaction est conduite sur environ 1 mmol de dérivé N_3 . PPh_3 (1.2 eq) est ajouté à une solution de l'azoture (1.0 eq) dans un mélange THF/ H_2O 1:1 (5 mL). La solution est agitée une nuit à TA, puis HCl 1 M (2 mL) est ajouté et le THF est évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse résiduelle est lavée à CH_2Cl_2 (2x 10 mL) et l'eau est évaporée sous pression réduite. Dans le cas de C_3NH_2 , C_4NH_2 et $\text{NO}_2\text{ArC}_4\text{NH}_2$, la phase aqueuse est évaporée sous pression réduite, conduisant aux hydrochlorures correspondants. Dans le cas de ArCH_2NH_2 et $\text{CH}_3\text{OArC}_4\text{NH}_2$, la phase aqueuse est basifiée à pH 12 avec de la soude 15% et les amines sont extraites à CH_2Cl_2 (3x 10 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (10 mL) et évaporées, conduisant aux amines désirées.

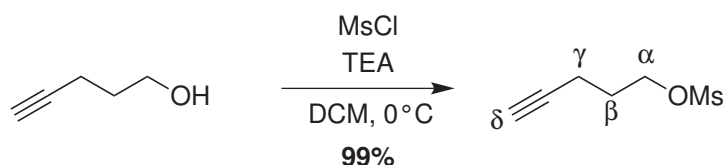
d. Déprotonation des hydrochlorures d'ammonium obtenus

Avant utilisation, l'ammonium (30 mg) est mis en suspension dans Et_2O (2 mL) avec KOH finement pilé (50 mg) et 3 gouttes d'eau. Le mélange est agité vigoureusement pendant 1h puis Na_2SO_4 est ajouté. Les solides sont filtrés sur fritté et le filtrat est doucement évaporé sous pression réduite, conduisant quantitativement à l'amine désirée qui est resolubilisée dans du toluène sec (5 mL).

Une goutte de ce mélange est analysée par RMN ^1H dans CDCl_3 . L'intégration des résonances de l'aminoacétylène par rapport au groupe méthyl du toluène permet d'obtenir la concentration de la solution d'amine, et donc une introduction précise pour la monoclick.

4.2 Pent-4-yn-1-amine C_3NH_2

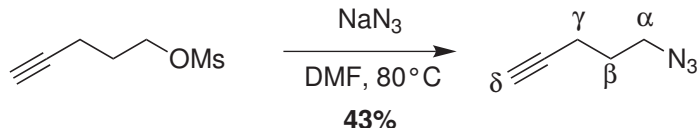
a. Pent-4-yn-1-méthane sulfonate C_3OMs



Les caractéristiques spectroscopiques sont conformes à la littérature [12].

Rendement : 99%. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ (ppm) : 1.7 (m, 2H, β), 2.08 (sl, 1H, δ), 2.29 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, γ), 3.03 (s, 3H, CH_3), 4.32 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, α). **^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ (ppm) :** 15.9, 28.7, 37.1, 69.9, 70.1, 83.2.

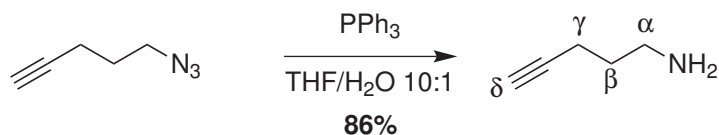
b. 5-Azido-1-pentyne C_3N_3



Les caractéristiques spectroscopiques sont conformes à la littérature [12].

Rendement : 43%. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ (ppm) : 1.7 (m, 2H, β), 2.00 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H, δ), 2.31 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, γ), 3.42 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, α). **^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ (ppm) :** 15.8, 27.7, 50.1, 69.4, 82.7.

c. Pent-4-yn-1-amine C_3NH_2

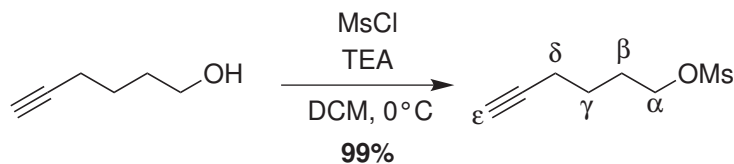


Les caractéristiques spectroscopiques sont conformes à la littérature [12].

Rendement : 86%. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ (ppm) : 1.64 (qt, $J = 7.0$ Hz, 2H, β), 1.93 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H, δ), 2.24 (td, $J = 7.0$ Hz, $J = 2.8$ Hz, γ), 2.79 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, α). **^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ (ppm) :** 15.8, 32.1, 41.0, 65.9, 84.0.

4.3 Hex-5-yn-1-amine C_4NH_2

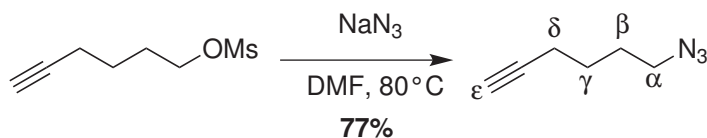
a. Hex-5-yn-1-méthane sulfonate C_4OMs



Les caractéristiques spectroscopiques sont conformes à la littérature [12].

Rendement : 99%. 1H RMN (250 MHz, $CDCl_3$, 300 K) δ (ppm) : 1.66 (m, 2H, γ), 1.88 (m, 2H, β), 1.99 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H, ϵ), 2.23 (dd, $J = 7.1$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 2H, δ), 3.00 (s, 3H, CH_3), 4.27 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, α). ^{13}C RMN (63 MHz, $CDCl_3$, 300 K) δ (ppm) : 17.8, 24.3, 28.0, 37.4, 69.2, 69.5, 83.4.

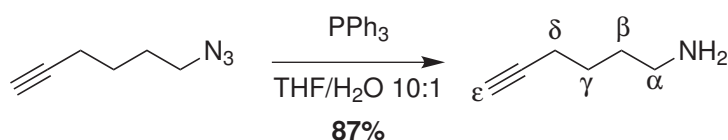
b. 6-Azido-1-hexyne C_4N_3



Les caractéristiques spectroscopiques sont conformes à la littérature [12].

Rendement : 77%. 1H RMN (250 MHz, $CDCl_3$, 300 K) δ (ppm) : 1.62 (m, 2H, γ), 1.74 (m, 2H, β), 1.98 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H, ϵ), 2.24 (dt, $J = 2.8$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 2H, δ), 3.31 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, α). ^{13}C RMN (63 MHz, $CDCl_3$, 300 K) δ (ppm) : 18.0, 25.5, 27.7, 51.0, 68.9, 83.7.

c. Hex-5-yn-1-amine C_4NH_2



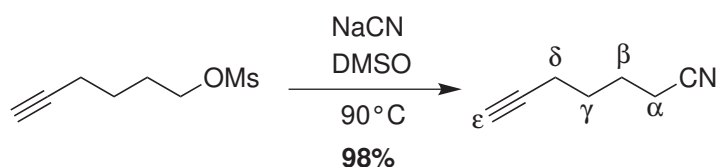
Les caractéristiques spectroscopiques sont conformes à la littérature [12].

Rendement : 87%. 1H RMN (250 MHz, $CDCl_3$, 300 K) δ (ppm) : 1.5-1.60 (m, 4H, $\beta + \gamma$), 1.93 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H, ϵ), 2.20 (m, 2H, δ), 2.70 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, α). ^{13}C RMN (63 MHz, $CDCl_3$, 300 K) δ (ppm) : 18.3, 25.8, 32.7, 41.6, 68.4, 84.3.

4.4 Hept-6-yn-1-amine C_5NH_2

L'amine C_5NH_2 est obtenue en deux étapes à partir du mésylate C_4OMs .

a. Hept-6-yenenitrile C_4CN

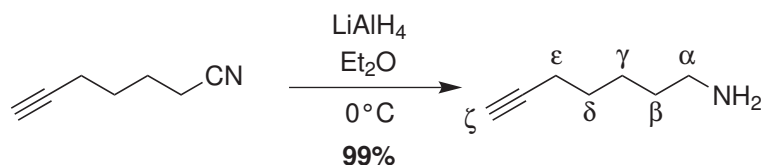


Une solution d'hex-5-yn-1-méthylsulfonate (1.03 g, 5.85 mmol, 1.0 eq) et de cyanure de sodium (344 mg, 7.02 mmol, 1.1 eq) dans le DMSO (10 mL) est chauffée à 90°C pendant 30 minutes et à TA pendant 1 heure. Et₂O (20 mL) et H₂O (20 mL) sont ajoutés. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à Et₂O (3x 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau (20 mL), séchées sur sulfate de magnésium anhydre et évaporées. Après chromatographie flash sur colonne de silice (éluant DCM), Le nitrile désiré est obtenu (huile incolore, 613 mg, 98%).

Les caractéristiques spectroscopiques sont en accord avec la littérature [13].

Rendement : 98%. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃, 300 K) δ (ppm) : 1.69 (m, 2H, γ), 1.81 (m, 2H, β), 1.98 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H, ε), 2.26 (td, *J* = 6.9 Hz, *J* = 2.6 Hz, 2H, δ), 2.39 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, α). ¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃, 300 K) δ (ppm) : 16.5, 17.9, 25.0, 28.5, 65.5, 71.5, 84.6, 120.8. IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 1455, 2115, 2245, 3290.

b. Hept-6-yn-1-amine C₅NH₂



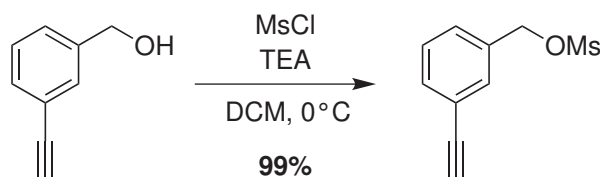
Une solution d'hept-6-ynenitrile (108 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq) dans Et₂O à 0°C est ajoutée goutte-à-goutte à une suspension sous argon de LiAlH₄ dans Et₂O à 0°C. Le mélange est agité pendant 15 min à 0°C puis 1h45 à TA. De l'eau distillée (150 μL), NaOH 15% (150 μL) et encore de l'eau distillée (450 μL) sont ajoutés. Le précipité obtenu est filtré sur fritté et l'éther est évaporé, laissant une huile incolore (110 mg, 99%).

Les caractéristiques spectroscopiques sont en accord avec la littérature [14].

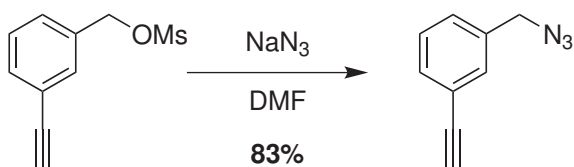
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 300 K) δ (ppm) : 1.45 (m, 4H, γ+δ), 1.55 (qt, *J* = 6.9 Hz, 2H, β), 1.94 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H, ζ), 2.20 (td, *J* = 6.9 Hz, *J* = 2.8 Hz, 2H, ε), 2.70 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, α). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, 300 K) δ (ppm) : 17.5, 25.9, 29.1, 31.2, 42.0, 69.3, 83.0.

4.5 3-Éthynylbenzylamine ArCH₂NH₂

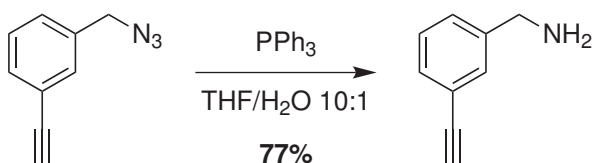
a. 3-Éthynylbenzyl méthane sulfonate ArCH₂OMs



Dans ce cas, la réaction n'est pas hydrolysée mais le dichlorométhane est simplement évaporé. Le mésylate obtenu est très sensible à l'hydrolyse et a été engagé dans l'étape suivante sans purification.

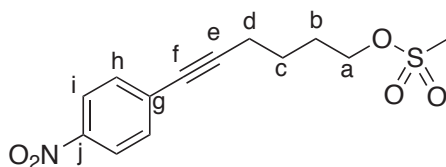
b. 1-(Azidométhyl)-3-éthynylbenzène ArCH_2N_3 

Rendement : 77%. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ (ppm) : 3.10 (s, 1H, H_{acet}), 4.33 (s, 2H, CH_2), 7.27-7.54 (m, 4H, ArH). ^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ (ppm) :

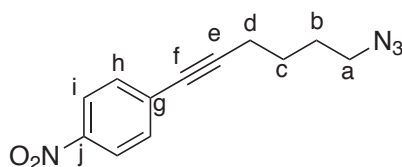
c. 3-Éthynylbenzylamine ArCH_2NH_2 

Les caractérisation spectroscopiques sont conformes à la littérature [15].

Rendement : 77%. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ (ppm) : 3.06 (s, 1H, H_{acet}), 3.86 (s, 2H, CH_2), 7.27-7.34 (m, 2H, ArH), 7.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, ArH), 7.46 (s, 1H, ArH). ^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ (ppm) :

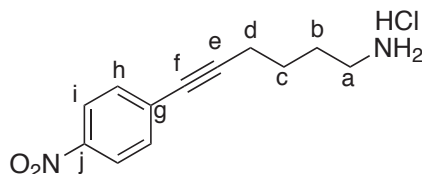
4.6 $\text{NO}_2\text{ArC}_4\text{NH}_2$ **a. 6-(4-nitroxyphényl)hex-5-yn-1-méthane sulfonate $\text{NO}_2\text{ArC}_4\text{OMs}$** 

Rendement : 95%. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ (ppm) : 1.64 (m, 2H, c), 1.82 (m, 2H, b), 2.40 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, d), 2.93 (s, 3H, CH_3), 4.19 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, a), 7.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, ArH), 7.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, ArH). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ (ppm) : 14.66 (c), 18.63 (b), 24.01 (d), 36.83 (CH_3), 66.43 (a), 79.57 (f), 95.26 (e), 123.14 (i), 130.49 (g), 131.99 (h), 146.32 (j). **IR** (ATR) ν (cm^{-1}) : 749.4, 853.2, 929.8, 971.8, 1011.4, 1107.7, 1172.0 (F, OMs élong.), 1342.5 (F, NO_2 élong. sym.), 1515.5 (m, NO_2 élong. asym.), 1592.2, 2228.2 (f, alcyne élong.).

b. 1-(6-azidohept-1-ynyl)-4-nitrobenzène $\text{NO}_2\text{ArC}_4\text{N}_3$ 

Rendement : 85%. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ (ppm) : 1.70 (m, 2H, c), 1.76 (m, 2H, b), 2.48 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, d), 3.33 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, a), 7.47 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, ArH), 8.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, ArH). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ (ppm) : 19.17 (c), 25.54 (b), 28.07 (d), 50.95 (a), 79.86 (f), 95.55 (e), 123.47 (i), 130.86 (g), 132.28 (h), 146.72 (j). **IR** (ATR) ν (cm^{-1}) : 712.3, 759.3, 798.8, 853.2, 1006.4, 1102.8, 1253.5, 1327.7, 1503.2, 1594.6, 2096.2 (N_3 , élong.), 2862.7.

c. Chlorure de 6-(4-nitrophényl)hex-5-yn-1-ammonium $\text{NO}_2\text{ArC}_4\text{NH}_3\text{Cl}$

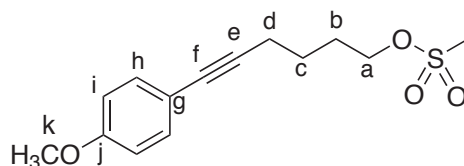


L'azoture 1-(6-azidohex-1-ynyl)-4-nitrobenzène (160 mg, 0.66 mmol, 1.0 eq) est dissous dans un mélange THF/ H_2O 10 : 1 (10 mL). La triphénylphosphine (206 mg, 0.79 mmol, 1.2 eq) est alors ajoutée et le mélange est agité à TA pendant 12 heures. HCl 37% (3 mL) est ajouté à la solution et le THF est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans du DCM (15 mL) et de l'eau distillée (15 mL). L'ammonium est extrait à HCl 1M (2x 10 mL). La phase aqueuse est lavée au DCM (2x 10 mL) et évaporée sous pression réduite. L'hydrochlorure désiré est obtenu sous la forme d'une poudre jaune (126 mg, 0.50 mmol, 75 %).

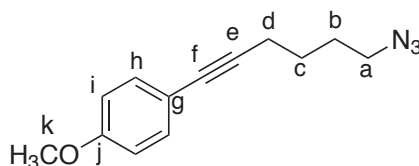
^1H RMN (500 MHz, CD_3OD , 300 K) δ (ppm) : 1.70 (m, c), 1.86 (m, 2H, b), 2.53 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, d), 2.99 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, a), 7.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ArH), 8.12 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H, ArH). ^{13}C RMN (125 MHz, CD_3OD , 300 K) δ (ppm) : 19.64 (c), 23.32 (b), 27.72 (d), 40.36 (a), 80.76 (f), 96.08 (e), 124.49 (i), 131.99 (g), 133.45 (h), 148.06 (j). **ESI-MS** (CH_3OH) m/z : 219.1 (calc. 219.1 pour $[\text{RNH}_3^+]$).

4.7 $\text{CH}_3\text{OArC}_4\text{NH}_2$

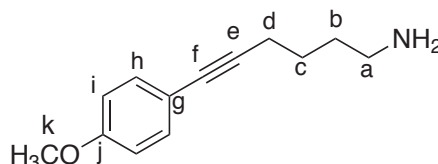
a. 6-(4-méthoxyphényl)hex-5-yn-1-méthylsulfonate $\text{CH}_3\text{OArC}_4\text{OMs}$



Rendement : 98%. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ (ppm) : 1.72 (m, 2H, c), 1.95 (m, 2H, b), 2.47 (t, $J = 6.8$ Hz, d), 2.98 (s, 3H, SCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.30 (t, $J = 6.3$ Hz, a), 6.81 (d, $J = 8.8$ Hz), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz). ^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ (ppm) : 18.44 (c), 24.33 (b), 27.92 (d), 36.65 (SCH_3), 54.76 (OCH_3), 69.63 (a), 80.74 (f), 87.36 (e), 113.59 (i), 115.45 (g), 132.53 (h), 158.84 (j). **IR** (ATR) ν (cm^{-1}) : 793.9, 830.9, 929.8, 969.3, 1031.1, 1105.3, 1172.0 (F, OMs élong.), 1243.7 (O- CH_3 élong.), 1288.2, 1352.4, 1461.2, 1508.1, 1604.5, 2933.0.

b. 1-(6-azidohex-1-ynyl)-4-méthoxybenzène $\text{CH}_3\text{OArC}_4\text{N}_3$ 

Rendement : 81%. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ (ppm) : 1.67 (m, 2H, c), 1.77 (m, 2H, b), 2.43 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, d), 3.31 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, a), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 6.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ (ppm) : 18.96 (c), 25.90 (b), 28.02 (d), 51.00 (a), 55.16 (k), 80.98 (OCH_3), 87.62 (e), 113.84 (i), 115.96 (g), 132.84 (h), 159.15 (j). **IR** (ATR) ν (cm^{-1}) : 830.9, 1031.1, 1088.0, 1105.3, 1172.0, 1243.7, 1288.2, 1461.2, 1508.1, 1288.2, 1461.2, 1508.1, 1607.0, 1678.7, 2094.2 (N_3 , élong.), 2937.9.

c. 6-(4-méthoxyphényl)hex-5-yn-1-amine $\text{CH}_3\text{OArC}_4\text{NH}_2$ 

L'azoture 6-(4-méthoxyphényl)-5-hexyn-1-azide (200 mg, 0.87 mmol, 1.0 eq) est dissous dans un mélange THF/ H_2O 10 : 1 (10 mL). La triphénylphosphine (229 mg, 0.79 mmol, 1.2 eq) est alors ajoutée et le mélange est agité à TA pendant 12 heures. HCl 37 % (3 mL) est ajouté à la solution et le THF est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans du DCM (15 mL) et de l'eau distillée (15 mL). L'ammonium est extrait à HCl 1M (2x 10 mL). La phase aqueuse est lavée au DCM (2x 10 mL), puis basifiée jusqu'à pH 10 avec de la soude 2M. La phase aqueuse est alors extraite au DCM (2x 15 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre et évaporée sous pression réduite, donnant l'amine désirée sous la forme d'une poudre blanche (133 mg, 0.66 mmol, 75 %).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ (ppm) : 1.63 (m, 4H, b+c), 2.41 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, d), 2.75 (m, 2H, a), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 6.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH). ^{13}C RMN (63 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ (ppm) : 19.0 (c), 25.9 (b), 32.8 (d), 41.5 (a), 54.8 (k), 80.3 (f), 88.1 (e), 113.5 (i), 115.8 (g), 132.5 (h), 158.7 (j). **IR** (ATR) ν (cm^{-1}) : 798.7, 1026.1, 1090.1, 1172.0, 1259.3, 1289.0, 1376.5, 1461.2, 1508.6, 1605.4, 2081.1, 2852.2, 2918.1. **ESI-MS** (CH_3OH) m/z : 204.1 (calc. 204.1 pour $[\text{M}+\text{H}^+]$).

5 Synthèse des calix[6]arènes monofonctionnalisés

5.1 Procédures générales pour les réactions « monoclick »

a. Procédure générale de « monoclick » avec une amine

Le complexe précurseur $[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{N}_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$ (200 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq) est ajouté à une solution de l'amine désirée (*ca.* 3 eq) dans le toluène sec (10 mL) sous argon. Le mélange est porté à reflux sous argon pendant au moins 2 heures. Le toluène est ensuite évaporé et le résidu repris dans un volume minimum d'acétonitrile (*ca.* 3 mL). Le complexe monofonctionnalisé est alors précipité à l'éther (30 mL), le solide est filtré, trituré à l'éther (3x 10 mL) et séché à l'air.

b. Procédure générale de « monoclick » avec un alcool ou un nitrile

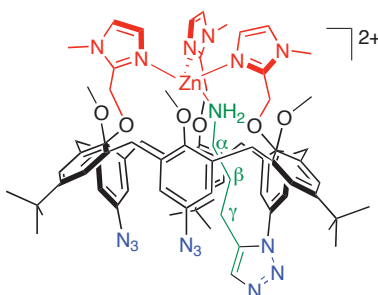
Le complexe précurseur $[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{N}_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$ (200 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq) est ajouté à une solution du substrat approprié (*ca.* 10 eq) dans le toluène sec (10 mL) sous argon. Le mélange est porté à reflux sous argon pendant 4 heures. Le toluène est ensuite évaporé et le résidu repris dans un volume minimum d'acétonitrile (*ca.* 3 mL). Le complexe monofonctionnalisé est alors précipité à l'éther (30 mL), le solide est filtré, trituré à l'éther (3x 10 mL) et séché à l'air. Si besoin, le produit est chromatographié sur alumine basique (DCM/ $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_{3\text{aq}}$ 99 : 1 : 0.1) et le ligand calix[6]arène monofonctionnalisé est alors isolé.

c. Synthèse de complexes de Zn^{II} des calix[6]arènes monofonctionnalisés

Le ligand monofonctionnalisé (50 mg, 1.0 éq) est dissous dans CH_2Cl_2 (1 mL), puis CH_3CN (1 mL) est ajouté. $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2$ (1.0 éq) est alors ajouté goutte-à-goutte en solution concentrée dans du THF distillé (environ 0.1 mL). Après une heure d'agitation à TA, le complexe est précipité à Et_2O (15 mL) et le solide est filtré ou centrifugé, lavé à Et_2O (2x 5 mL) et séché à l'air.

5.2 Caractérisations des calix[6]arènes monofonctionnalisés

a. $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_3\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$

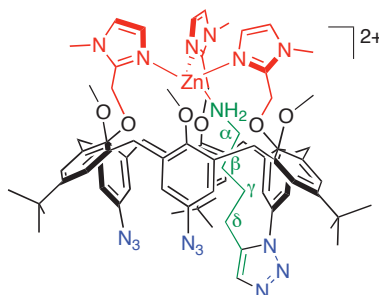


Ce complexe est obtenu par réaction « monoclick » avec la pent-4-yn-1-amine, après 3 heures de reflux. Poudre beige, 95 %.

^1H RMN (500 MHz, CD_3CN , 300 K) δ (ppm) : -0.67 (m, 2H, β), 0.65 (m, 2H, α), 1.15 (m, 2H, γ), 1.33 (s, 18H, *t*-Bu), 1.42 (s, 9H, *t*-Bu), 3.54 (m, 6H, ArCH_{eq}), 3.57 (s, 6H, OCH_3), 3.75 (s, 6H, NCH_3), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (s, 3H, NCH_3), 4.05 (m, 6H, ArCH_{ax}), 5.02 (d, $J = 14.4$ Hz, 2H, ImCH_2), 5.21 (d, $J = 14.4$ Hz, 2H, ImCH_2), 5.33 (s, 2H, ImCH_2), 5.98 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H,

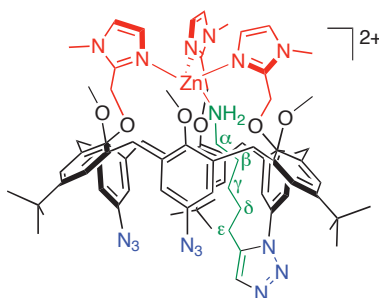
HAr_{N₃}), 6.02 (s, 2H, HAr_{tria}), 6.21 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H, HAr_{N₃}), 6.84 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, ImH), 6.85 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H, ImH), 7.14 (s, 1H, H_{tria}), 7.38 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H, HAr_{t-Bu}), 7.41 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H, HAr_{t-Bu}), 7.46 (m, 5H, HAr_{t-Bu} et ImH). **¹³C RMN (63 MHz, CD₃CN, 300 K)** δ (ppm) : 28.77, 30.32, 33.76, 40.98, 60.27, 63.83, 64.75, 123.08, 123.92, 126.82, 127.07, 128.97, 129.11, 130.36, 130.62, 131.13, 131.38, 134.75, 135.46, 135.81, 137.53, 145.86, 148.31, 151.08, 153.44, 155.25. **ES-MS** (DCM) m/z : 699.2 (calc. 699.2 pour [M_{C₃NH₂}+Zn]²⁺). **Analyse élémentaire** : C₇₇H₉₀Cl₂N₁₆O₁₄Zn-CH₂Cl₂ Trouvé : C 55.54 H 5.67 N 12.61 Calculé : C 55.60 H 5.50 N 13.30. **T_f** : > 260°C (décomp.) **IR** (ATR) ν (cm⁻¹) : 2956 (w), 2109 (m), 1587 (w), 1503 (w), 1480 (m), 1460 (m), 1364 (w), 1291 (w), 1235 (w), 1201 (w), 1160 (w), 1100 (s), 998 (m), 975 (w), 871 (w), 763 (w).

b. [Zn·M_{C₄NH₂](ClO₄)₂}



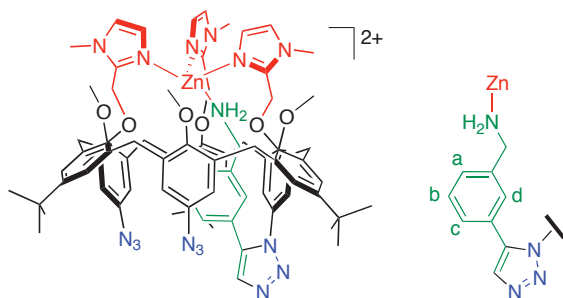
Ce complexe est obtenu par réaction « monoclick » avec l'hex-5-yn-1-amine, après 2 heures de reflux. Poudre beige, 93 %.

¹H RMN (500 MHz, CD₃CN, 300 K) δ (ppm) : -1.09 (m, 2H, β), -0.25 (m, 2H, γ), 0.78 (m, 2H, α), 1.34 (s, 18H, *t*-Bu), 1.41 (s, 9H, *t*-Bu), 1.57 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, δ), 2.20 (m, 2H, NH₂), 3.48 (d, $J = 14$ Hz, 2H, ArCH_{eq}), 3.53 (d, $J = 14$ Hz, 2H, ArCH_{eq}), 3.57 (s, 6H, OCH₃), 3.69 (d, $J = 14$ Hz, 2H, ArCH_{eq}), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (s, 6H, NCH₃), 3.81 (s, 3H, NCH₃), 4.10 (br m, 6H, ArCH_{ax}), 5.18 (d, $J = 14.8$ Hz, 2H, ImCH₂), 5.28 (d, $J = 14.8$ Hz, 2H, ImCH₂), 5.38 (s, 2H, ImCH₂), 6.10 (s, 2H, HAr_{N₃}), 6.24 (s, 2H, HAr_{N₃}), 6.28 (s, 2H, HAr_{tria}), 6.87 (s, 1H, ImH), 6.90 (s, 2H, ImH), 7.24 (s, 1H, H_{tria}), 7.45 (m, 6H, HAr_{t-Bu} + ImH). **¹³C RMN (125 MHz, CD₃CN, 300 K)** δ (ppm) : 21.9, 25.2, 30.7, 31.3, 31.5, 32.1, 32.2, 35.5, 35.7, 41.5, 61.7, 62.1, 66.1, 66.2, 118.2, 124.4, 125.4, 125.5, 128.8, 130.5, 130.7, 130.8, 132.9, 133.2, 133.5, 136.5, 137.0, 137.1, 137.2, 138.7, 147.8, 149.8, 149.9, 153.0, 155.3, 155.5, 156.5. **IR** (ATR) ν (cm⁻¹) : 761.7, 818.6, 868.0, 976.8, 999.0, 1097.9 (F, ClO₄⁻), 1162.1, 1186.8, 1199.2, 1233.8, 1293.1, 1325.2, 1362.3, 1461.2, 1478.5, 1503.2, 1594.6, 1611.9, 2109.1 (N₃, élong.), 2957.8. **T_f** : > 260°C (décomp.) **ES-MS** (DCM) m/z : 1511.7 (calc. 1511.6 pour [M_{C₄NH₂}+Zn+ClO₄]⁺). **HRMS** après démétallation m/z : 1349.7516 (calc. 1349.7464 pour [M_{C₄NH₂}+H]⁺).

c. $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_5\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ 

Ce complexe est obtenu par réaction « monoclick » avec l'hept-5-yn-1-amine, après 4 heures de reflux. Poudre beige, 92 %.

^1H RMN (500 MHz, CD_3CN , 353 K) δ (ppm) : -1.00 (m, 2H, β), -0.60 (m, 2H, γ), 0.68 (m, 2H, δ), 0.83 (m, 2H, α), 1.40 (s, 18H, $t\text{-Bu}$), 1.44 (s, 9H, $t\text{-Bu}$), 2.09 (t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 2H, ϵ), 2.61 (m, 2H, NH_2), 3.48 (d, $J = 14\text{ Hz}$, 2H, ArCH_{eq}), 3.57 (d, $J = 14\text{ Hz}$, 4H, ArCH_{eq}), 3.67 (s, 6H, OCH_3), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.77 (s, 6H, NCH_3), 3.81 (s, 3H, NCH_3), 4.15 (d, $J = 14\text{ Hz}$, 4H, ArCH_{ax}), 4.25 (d, $J = 14\text{ Hz}$, 2H, ArCH_{ax}), 5.35 (d, $J = 14.8\text{ Hz}$, 2H, ImCH_2), 5.37 (s, 2H, ImCH_2), 5.42 (s, 2H, ImCH_2), 6.16 (s, 2H, HAr_{N_3}), 6.18 (s, 1H, HAr_{N_3}), 6.70 (s, 2H, HAr_{tria}), 6.90 (s, 2H, ImH), 6.98 (s, 2H, ImH), 7.28 (s, 1H, H_{tria}), 7.44 (d, $J = 2.5\text{ Hz}$, 2H, $\text{HAr}_{t\text{-Bu}}$), 7.46 (s, 2H, $\text{HAr}_{t\text{-Bu}}$), 7.49 (d, $J = 2.5\text{ Hz}$, 2H, $\text{HAr}_{t\text{-Bu}}$), 7.50 (d, $J = 1.6\text{ Hz}$, 1H, ImH), 7.53 (d, $J = 1.6\text{ Hz}$, 2H, ImH). ^{13}C RMN (125 MHz, CD_3CN , 300 K) : À cause de la largeur du spectre ^1H à 300 K, le spectre ^{13}C n'a pas pu être enregistré à cette température. IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 751.6, 807.3, 1001.5, 1096.2, 1185.7, 1241.2, 1290.6, 1364.8, 1453.8, 1479.6, 1594.2, 2108.4, 2961.9. T_f : $> 260^\circ\text{C}$ (décomp.) HRMS après démétallation m/z : 1363.6580 (calc. 1363.6620 pour $[\text{M}_{\text{C}_5\text{NH}_2} + \text{H}]^+$).

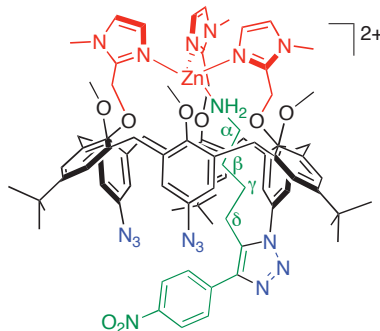
d. $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{ArCH}_2\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ 

Ce complexe est obtenu par réaction « monoclick » avec la 3-éthynylbenzylamine, après 2 heures de reflux. Poudre beige, 95 %.

^1H RMN (500 MHz, CD_3CN , 300 K) δ (ppm) : 1.27 (s, 18H, $t\text{-Bu}$), 1.45 (s, 9H, $t\text{-Bu}$), 2.38 (m, 1H, NH), 2.58 (m, 1H, NH), 3.39 (d, $J = 15.7\text{ Hz}$, 2H, ArCH_{eq}), 3.53 (s, 3H, OCH_3), 3.63 (d, $J = 15.7\text{ Hz}$, 2H, ArCH_{eq}), 3.70 (d, $J = 15.7\text{ Hz}$, 2H, ArCH_{eq}), 3.78 (s, 6H, OCH_3), 3.78 (s, 3H, NCH_3), 3.91 (s, 3H, NCH_3), 3.92 (d, 2H, $J = 15.7\text{ Hz}$, ArCH_{ax}), 4.22 (d, $J = 15.7\text{ Hz}$, 2H, ArCH_{ax}), 4.31 (d, $J = 15.7\text{ Hz}$, 2H, ArCH_{ax}), 4.67 (d, $J = 7.7\text{ Hz}$, 1H, a), 4.94 (s, 1H, d), 5.27 (s, 4H, ImCH_2), 5.59 (s, 2H, ImCH_2), 5.67 (s, 2H, HAr_{N_3}), 6.21 (s, 2H, HAr_{N_3}), 6.43 (s, 2H, HAr_{tria}), 6.48 (t, $J = 7.7\text{ Hz}$, 1H, b), 6.90 (s, 1H, ImH), 6.98 (s, 2H, ImH), 7.20 (d, $J = 7.7\text{ Hz}$, 1H, c), 7.27 (d, $J =$

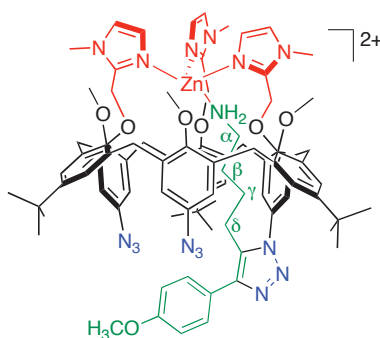
2.2 Hz, 2H, HAr_{t-Bu}), 7.38 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H, HAr_{t-Bu}), 7.51 (s, 1H, ImH), 7.52 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H, HAr_{t-Bu}), 7.56 (s, 2H, ImH), 7.80 (s, 1H, H_{tria}). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃CN, 300 K) δ (ppm) : 30.4, 31.2, 32.0, 32.2, 35.4, 35.8, 44.38, 61.1, 61.2, 66.2, 117.30, 119.03, 124.46, 125.01, 125.24, 126.09, 126.20, 126.62, 128.00, 128.55, 129.84, 130.08, 130.46, 130.59, 131.64, 131.72, 132.45, 132.73, 134.32, 134.96, 135.92, 136.37, 137.17, 137.88, 139.28, 147.33, 147.54, 149.21, 149.66, 152.11, 154.72, 154.91, 157.06. IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 761.7, 796.3, 870.5, 996.5, 1097.9 (F, ClO₄⁻), 1189.3, 1236.3, 1290.6, 1325.2, 1362.3, 1436.5, 1458.7, 1478.5, 1503.2, 1597.1, 2104.2 (N₃, stretch), 2957.8, 3493.7. T_f : > 260°C (décomp.) HRMS après démétallation m/z : 1383.7371 (calc. 1383.7307 pour [M_{BnNH₂}+H]⁺).

e. [Zn·MNO₂C₄NH₂](ClO₄)₂



Ce complexe est obtenu par réaction « monoclick » avec la 6-(4-nitrophényl)hex-5-yn-1-amine, après 4 heures de reflux. Poudre beige, 91 %.

¹H RMN (500 MHz, CD₃CN, 300 K) δ (ppm) : -1.10 (m, 2H, β), -0.17 (m, 2H, γ), 0.83 (m, 2H, α), 1.34 (s, 18H, *t*-Bu), 1.40 (s, 9H, *t*-Bu), 1.76 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, δ), 2.23 (m, 2H, NH₂), 3.50 (d, $J = 15.5$ Hz, 2H, ArCH_{eq}), 3.56 (d, $J = 15.5$ Hz, 2H, ArCH_{eq}), 3.59 (s, 6H, OCH₃), 3.71 (d, $J = 15.5$ Hz, 2H, ArCH_{eq}), 3.78 (s, 6H, NCH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 3H, NCH₃), 4.09 (br m, 6H, ArCH_{ax}), 5.18 (d, $J = 14.5$ Hz, 2H, ImCH₂), 5.29 (d, $J = 14.5$ Hz, 2H, ImCH₂), 5.39 (s, 2H, ImCH₂), 6.05 (s, 2H, HAr_{N₃}), 6.26 (s, 2H, HAr_{N₃}), 6.34 (s, 2H, HAr_{tria}), 6.91 (s, 1H, ImH), 6.95 (s, 2H, ImH), 7.41 (s, 4H, HAr_{t-Bu}), 7.46 (s, 2H, HAr_{t-Bu}), 7.51 (s, 3H, ImH), 7.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, HAr_{NO₂}), 8.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, HAr_{NO₂}). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃CN, 300 K) δ (ppm) : 21.6, 23.9, 30.1, 31.2, 31.4, 31.7, 35.1, 35.3, 40.7, 61.3, 61.7, 65.6, 65.8, 124.98, 125.17, 127.77, 128.40, 128.47, 130.18, 130.29, 130.52, 132.50, 136.09, 136.27, 136.45, 136.77, 136.95, 138.91, 142.13, 147.41, 148.01, 149.46, 149.54, 152.69, 154.80, 154.95, 156.40. IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 759.3, 853.2, 974.3, 1001.5, 1100.3 (ClO₄⁻), 1159.6, 1199.2, 1233.8, 1290.6, 1340.1 (NO₂ élong. sym.), 1458.7, 1478.5, 1503.2, 1518.0 (NO₂ élong. antisym.), 1597.1, 2104.2 (N₃ élong.), 2957.8. T_f : > 260°C (décomp.) HRMS après démétallation m/z : 1470.7690 (calc. 1470.7628 pour [M_{NO₂C₄NH₂}+H]⁺).

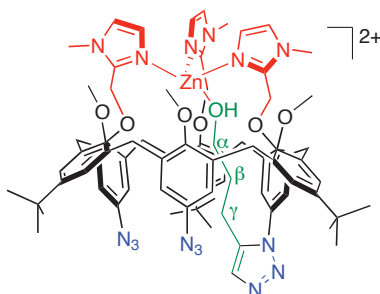
f. $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{OCH}_3\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ 

Ce complexe est obtenu par réaction « monoclick » avec la 6-(4-méthoxyphényl)hex-5-yn-1-amine, après 4 heures de reflux. Poudre beige, 92 %.

^1H RMN (500 MHz, CD_3CN , 300 K) δ (ppm) : -1.12 (m, 2H, β), -0.22 (m, 2H, γ), 0.82 (m, 2H, α), 1.35 (s, 18H, *t*-Bu), 1.40 (s, 9H, *t*-Bu), 1.69 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, δ), 2.21 (m, 2H, NH_2), 3.50 (d, $J = 15.5$ Hz, 2H, ArCH_{eq}), 3.55 (d, $J = 15.5$ Hz, 2H, ArCH_{eq}), 3.57 (s, 6H, OCH_3), 3.70 (d, $J = 15.7$ Hz, 2H, ArCH_{eq}), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.77 (s, 6H, NCH_3), 3.81 (s, 3H, NCH_3), 4.08 (br s, 6H, ArCH_{ax}), 5.17 (d, $J = 14$ Hz, 2H, ImCH_2), 5.29 (d, $J = 14$ Hz, 2H, ImCH_2), 5.37 (s, 2H, ImCH_2), 6.07 (s, 2H, HAr_{N_3}), 6.24 (s, 2H, HAr_{N_3}), 6.32 (s, 2H, HAr_{tria}), 6.89 (s, 1H, ImH), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{OCH}_3}$), 6.93 (s, 2H, ImH), 7.36 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{\text{OCH}_3}$), 7.42 (s, 4H, $\text{HAr}_{t\text{-Bu}}$), 7.46 (s, 2H, $\text{HAr}_{t\text{-Bu}}$), 7.50 (s, 3H, ImH). ^{13}C RMN (125 MHz, CD_3CN , 300 K) δ (ppm) : 21.82, 24.45, 30.00, 31.56, 32.08, 35.58, 35.74, 41.22, 61.70, 62.1, 66.0, 66.7, 115.4, 125.2, 125.4, 125.5, 128.8, 128.9, 129.3, 132.6, 133.4, 134.1, 134.4, 136.5, 136.8, 137.1, 144.6, 147.8, 149.9, 150.0, 153.0, 155.2, 155.4, 156.5. IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 751.8, 839.0, 1001.5, 1083.0, 1244.8, 1288.2, 1362.3, 1438.9, 1478.1, 1508.1, 1599.6, 2106.6, 2950.0. T_f : $> 260^\circ\text{C}$ (décomp.) HRMS après démétallation m/z : 1455.7950 (calc. 1455.7883 pour $[\text{M}_{\text{OCH}_3\text{C}_4\text{NH}_2} + \text{H}]^+$).

g. $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_3\text{OH}}](\text{ClO}_4)_2$

Ce complexe est obtenu par réaction « monoclick » avec le pent-4-yn-1-ol, après 4 heures de reflux, purification par chromatographie sur alumine basique et recomplexation avec un équivalent de $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ dans un mélange DCM/ CH_3CN . Poudre beige, 82 %.

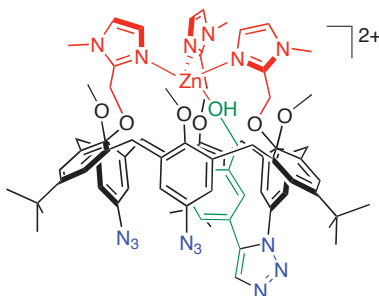


^1H RMN (500 MHz, CD_3CN , 300 K) δ (ppm) : 1.35 (s, 18H, *t*-Bu), 1.38 (s, 9H, *t*-Bu), 1.60 (qt, $J = 7.1$ Hz, 2H, β), 2.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, γ), 3.41 (m, 2H, α), 3.55 (m, 6H, ArCH_{ax}), 3.64 (s, 12H, $\text{OCH}_3 + \text{NCH}_3$), 3.66 (s, 3H, OCH_3), 3.76 (s, 3H, NCH_3), 4.07 (m, 6H, ArCH_{eq}), 5.04 (s, 4H, ImCH_2), 5.08 (s, 2H, ImCH_2), 5.82 (s, 2H, HAr_{N_3}), 5.87 (s, 2H, HAr_{N_3}), 6.34 (s, 2H, HAr_{tria}),

^1H RMN (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 353 K) δ (ppm) : 0.98 (s, 18H, *t*-Bu), 1.03 (s, 9H, *t*-Bu), 1.45 (m, 2H, γ), 1.65 (m, 2H, β), 2.71 (m, 2H, δ), 2.79 (sl, 3H, OCH_3), 2.98 (sl, 6H, OCH_3), 3.41 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, α), 3.55 (sl, 9H, NCH_3), 3.80 (sl, 12H, ArCH_2), 4.91 (m, 6H, ImCH_2), 6.78 (sl, 4H, HAr_{N_3}), 6.8-6.9 (m, 10H, $\text{ImH} + \text{HAr}_{t\text{-Bu}}$), 7.07 (sl, 2H, $\text{HAr}_{t\text{-Bu}}$), 7.31 (sl, 2H, HAr_{tria}), 7.64 (s, 1H, H_{tria}). **HRMS** m/z : 1350.7362 (calc. 1350.7304 pour $[\text{M}_{\text{C}_4\text{OH}} + \text{H}]^+$). **IR** (ATR) ν (cm^{-1}) : 732.1, 791.4, 873.0, 910.0, 974.3, 1003.9, 1075.6, 1110.2, 1181.9, 1206.6, 1241.2, 1283.2, 1362.3, 1473.5, 1597.1, 2109.1 (N, élong.), 2868.4, 2952.8, 3305.0. **T_f** : 190°C (décomp.)

j. $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{ArCH}_2\text{OH}}](\text{ClO}_4)_2$

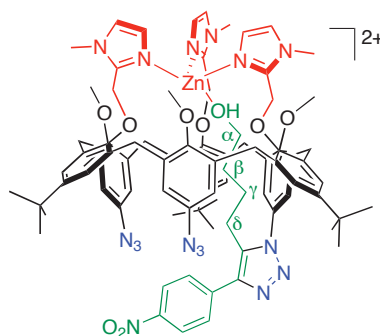
Ce complexe est obtenu par réaction « monoclick » avec l'alcool 3-éthynylbenzylique, après 4 heures de reflux, purification par chromatographie sur alumine basique et recomplexation avec un équivalent de $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ dans un mélange DCM/ CH_3CN . Poudre beige, 85 %.



^1H RMN (500 MHz, CD_3CN , 300 K) δ (ppm) : 1.28 (s, 18H, *t*-Bu), 1.39 (s, 9H, *t*-Bu), 3.52 (m, 6H, ArCH_{ax}), 3.62 (s, 6H, OCH_3), 3.64 (s, 6H, NCH_3), 3.66 (s, 3H, OCH_3), 3.73 (s, 3H, NCH_3), 4.07 (m, 6H, ArCH_{eq}), 4.51 (s, 2H, CH_2OH), 5.02 (s, 4H, ImCH_2), 5.06 (s, 2H, ImCH_2), 5.79 (s, 2H, HAr_{N_3}), 5.87 (s, 2H, HAr_{N_3}), 6.24 (s, 2H, HAr_{tria}), 6.88 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, ImH), 6.89 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H, ImH), 6.97 (m, 1H, $\text{HAr}_{\text{click}}$), 7.04 (s, 1H, $\text{HAr}_{\text{click}}$), 7.16 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{t\text{-Bu}}$), 7.31 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H $\text{HAr}_{\text{click}}$), 7.35 (d, $J = 2.5$ Hz, 4H, $\text{HAr}_{t\text{-Bu}}$), 7.4 (m, 4H, $\text{ImH} + \text{HAr}_{\text{click}}$), 7.67 (s, 1H, H_{tria}). **^{13}C RMN (63 MHz, CD_3CN , 300 K)** δ (ppm) : 31.5, 32.0, 32.1, 61.3, 61.5, 64.5, 65.0, 101.3, 116.6, 117.0, 123.7, 125.3, 127.6, 127.7, 128.1, 128.4, 128.6, 129.9, 130.0, 130.3, 130.5, 132.4, 132.7, 132.8, 133.5, 134.1, 136.4, 137.0, 137.3, 137.4, 138.8, 144.0, 148.3, 149.2, 153.2, 155.5, 155.6, 156.6. **IR** (ATR) ν (cm^{-1}) : 758.0, 1001.9, 1105.3, 1186.8, 1201.2, 1241.9, 1290.6, 1362.3, 1476.6, 1503.2, 1597.1, 2110.0, 2962.7. **ESI-MS** ($\text{CH}_3\text{OH} + \epsilon$ TFA) m/z : 1384.7 (calc. 1384.7 pour $[\text{M}_{\text{ArCH}_2\text{OH}} + \text{H}]^+$).

k. $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{NO}_2\text{C}_4\text{OH}}](\text{ClO}_4)_2$

Ce complexe est obtenu par réaction « monoclick » avec le 6-(4-nitrophényl)hex-5-yn-1-ol, après 3 heures de reflux, sans purification ultérieure. Poudre beige, 92 %.

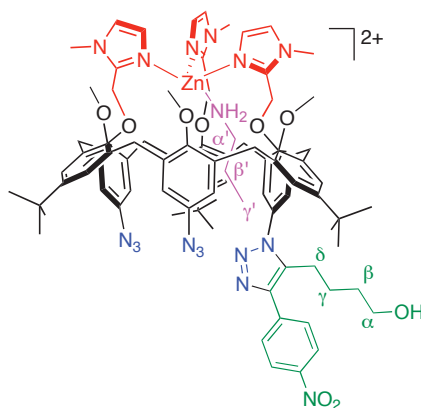


Dans CD_3CN , le complexe est présent sous deux conformations : chaîne alcool « *exo* » (*i.e.* une molécule de CD_3CN coordonnée à l'ion Zn^{2+} , majoritaire) et chaîne alcool « *endo* » (*i.e.* chaîne alcool coordonnée à l'ion Zn^{2+} , minoritaire). Seule la signature spectroscopique de l'espèce « *exo* » majoritaire est reportée ici.

^1H RMN (500 MHz, CD_3CN , 300 K) δ (ppm) : 1.34 (s, 18H, *t*-Bu), 1.38 (s, 9H, *t*-Bu), 1.42 (m, 4H, $\beta + \gamma$), 2.71 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, δ), 3.35 (td, $J = 6.2$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 2H, α), 3.55 (m, 6H, ArCH_{ax}), 3.63 (s, 6H, OCH_3), 3.64 (s, 6H, NCH_3), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 3.78 (s, 3H, NCH_3), 4.07 (m, 6H, ArCH_{eq}), 4.29 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H, OH), 5.05 (s, 4H, ImCH_2), 5.09 (s, 2H, ImCH_2), 5.81 (s, 2H, HAr_{N_3}), 5.89 (s, 2H, HAr_{N_3}), 6.34 (s, 2H, HAr_{tria}), 6.90 (s, 1H, ImH), 6.92 (s, 2H, ImH), 7.40 (m, 9H, $\text{HAr}_{t\text{-Bu}} + \text{ImH}$), 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, HAr_{NO_2}), 8.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, HAr_{NO_2}). **^{13}C RMN (63 MHz, CD_3CN , 300 K)** δ (ppm) : 25.6, 31.5, 31.6, 32.1, 32.7, 32.8, 35.4, 35.6, 35.7, 61.4, 61.6, 61.8, 65.1, 116.8, 117.2, 124.1, 125.4, 125.6, 128.0, 128.5, 128.6, 129.0, 130.3, 130.4, 130.5, 130.6, 132.7, 133.1, 136.2, 136.4, 136.5, 137.1, 137.3, 137.5, 148.4, 149.3, 149.4, 153.4, 155.5, 155.7, 157.2. **IR (ATR)** ν (cm^{-1}) : 749.3, 854.7, 998.3, 1105.3, 1202.0, 1233.8, 1290.6, 1341.8, 1436.5, 1479.4, 1505.7, 1518.0, 1599.6, 2108.4 (N_3 élong.), 2957.8. **HRMS** après démétallation m/z : 1471.7481 (calc. 1471.7468 pour $[\text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2} + \text{H}]^+$).

1. $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{NO}_2\text{C}_4\text{OH}} \cdot (n\text{-PrNH}_2)](\text{ClO}_4)_2$

Ce complexe est obtenu quantitativement par ajout de 1.1 eq de *n*-propylamine à une solution de complexe $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{NO}_2\text{C}_4\text{OH}}](\text{ClO}_4)_2$ dans CD_3CN . Une seule signature est observée sur le spectre RMN ^1H .

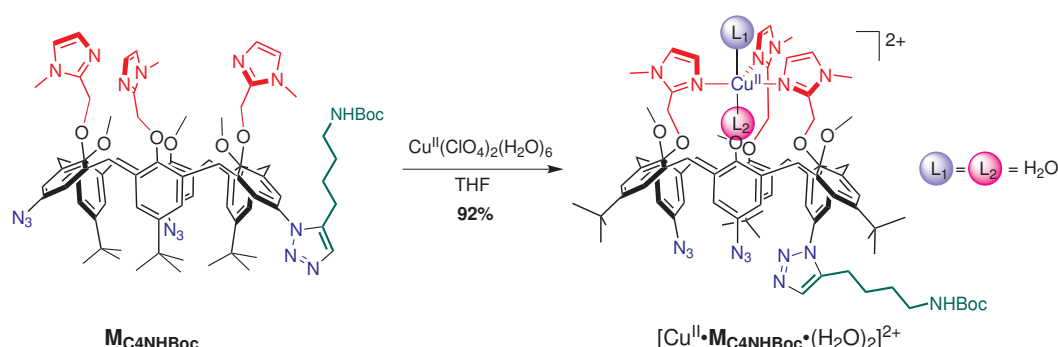


^1H RMN (500 MHz, CD_3CN , 300 K) δ (ppm) : -1.04 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, γ'), -0.92 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H, β'), 0.79 (m, 2H, α'), 1.35 (s, 18H, *t*-Bu), 1.39 (s, 9H, *t*-Bu), 1.42 (m, 4H, $\beta + \gamma$), 2.77

(t, $J = 6.4$ Hz, 2H, δ), 2.48 (m, 2H, NH_2), 3.36 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, α), 3.54 (d, $J = 15.9$ Hz, 2H, ArCH_{ax}), 3.65 (d, $J = 15.8$ Hz, 4H, ArCH_{ax}), 3.59 (s, 6H, OCH_3), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 6H, NCH_3), 3.81 (s, 3H, NCH_3), 4.10 (m, 6H, ArCH_{eq}), 5.33 (sl, 6H, ImCH_2), 6.04 (s, 2H, HAr_{N_3}), 6.17 (s, 2H, HAr_{N_3}), 6.73 (s, 2H, HAr_{tria}), 6.92 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, ImH), 6.96 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H, ImH), 7.42 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{t\text{-Bu}}$), 7.44 (s, 2H, $\text{HAr}_{t\text{-Bu}}$), 7.46 (d, $J = 2.5$ Hz, $\text{HAr}_{t\text{-Bu}}$), 7.49 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, ImH), 7.51 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H, ImH), 7.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, HAr_{NO_2}), 8.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, HAr_{NO_2}).

6 Complexes cuivreux et cuivriques des calix[6]arènes monofonctionnalisés

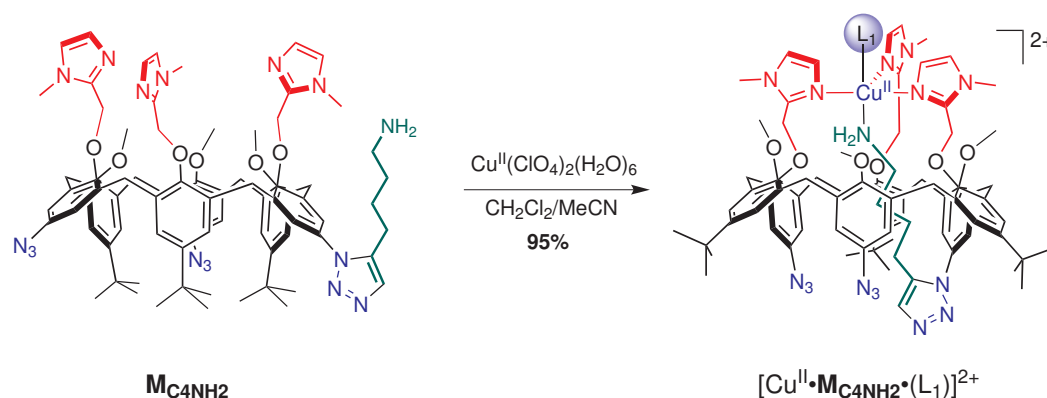
6.1 $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}} \cdot (\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_2$



Du THF distillé (1.0 mL) est ajouté sur un mélange de ligand calix[6]arène $\text{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}$ (47.7 mg, 32.8 μmol , 1.0 éq.) et de $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_6$ (12.2 mg, 32.8 μmol , 1.0 éq.). Un précipité se forme spontanément. Le mélange est agité 15 minutes à température ambiante puis Et_2O (5 mL) est ajouté. Après centrifugation et lavages à Et_2O , le complexe est isolé sous la forme d'un solide vert (47 mg, 30.4 μmol , 92%).

ESI-MS (CH_3OH) m/z : 1511.3 (calc. 1511.7 pour $[\text{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}} + \text{Cu}]^+$). **IR** (ATR) ν (cm^{-1}) : 999.4, 1101.7, 1166.5, 1232.9, 1286.3, 1363.7, 1428.5, 1473.5, 1595.7, 1655.6, 1695.5, 2104.9, 2954.2. **RPE** (CH_2Cl_2 , 100 K) : $g_{\perp} = 2.07$, $g_{\parallel} = 2.29$, $A_{\parallel} = 160$ G. (CH_3CN , 100 K) : $g_{\perp} = 2.07$, $g_{\parallel} = 2.30$, $A_{\parallel} = 150$ G. **UV-Vis** (CH_3CN) : $\lambda_{\text{max}} = 705$ nm, $\epsilon_{\text{max}} = 110$ $\text{cm}^{-1}\text{mol}^{-1}\text{L}$.

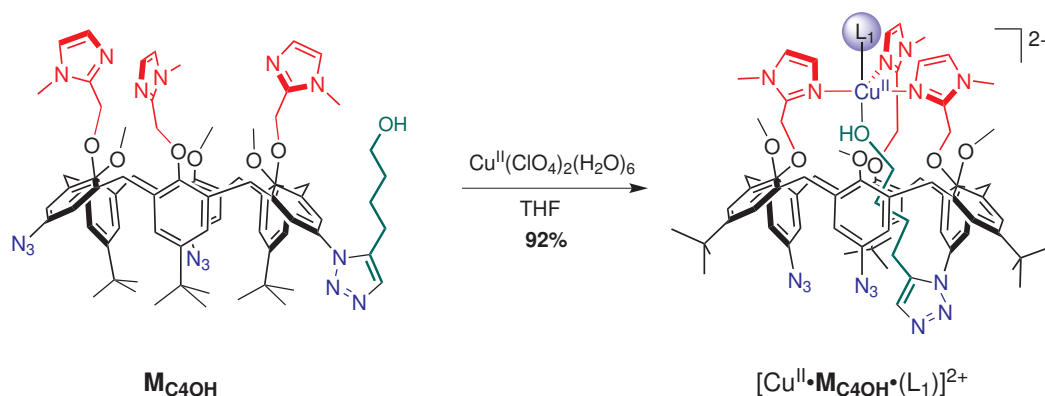
6.2 $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2} \cdot (\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$



Le ligand calix[6]arène $\mathbf{M}_{C_4NH_2}$ (39.3 mg, 29.1 μmol , 1.0 éq.) est dissous dans CH_2Cl_2 distillé (0.7 mL). CH_3CN distillé (0.7 mL), puis $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_6$ (10.8 mg, 29.1 μmol , 1.0 éq.), sont ajoutés à la solution. Le mélange homogène vert olive est agité 30 minutes à température ambiante puis Et_2O (10 mL) est ajouté. Après centrifugation et lavages à Et_2O , le complexe est isolé sous la forme d'un solide vert (45 mg, 27.7 μmol , 95%).

ESI-MS (CH_3OH) m/z : 1411.3 (calc. 1411.6 pour $[\mathbf{M}_{C_4NH_2} + \text{Cu}]^+$). **IR** (ATR) ν (cm^{-1}) : 1001.5, 1078.1, 1100.3, 1226.4, 1364.8, 1476.0, 1498.2, 1597.1, 1738.0, 2104.2, 2962.7, 3449.1. **RPE** (CH_2Cl_2 , 100 K) : $g_{\perp} = 2.07$, $g_{\parallel} = 2.26$, $A_{\parallel} = 171$ G. **UV-Vis** (CH_3CN) : $\lambda_{\text{max}} = 625$ nm (épaulement).

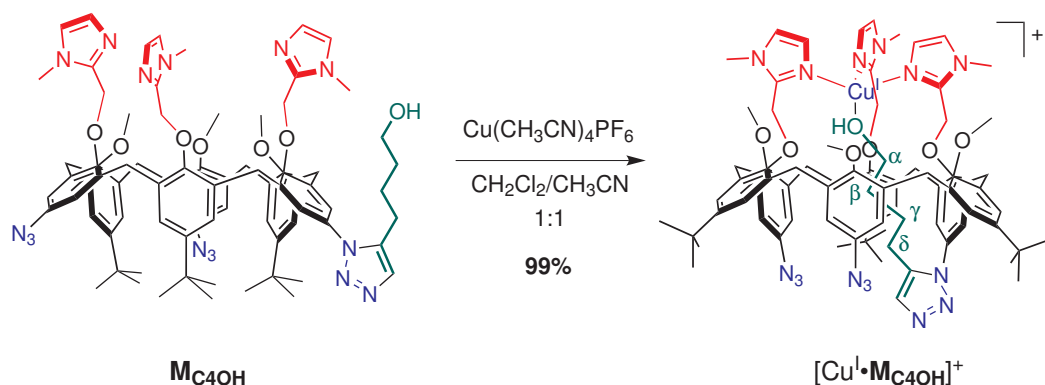
6.3 $[\text{Cu}^{\text{II}} \cdot \mathbf{M}_{C_4OH} \cdot (\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$



Du THF distillé (0.7 mL) est ajouté sur un mélange de ligand calix[6]arène \mathbf{M}_{C_4OH} (29.1 mg, 21.6 μmol , 1.0 éq.) et de $\text{Cu}^{\text{II}}(\text{ClO}_4)_2(\text{H}_2\text{O})_6$ (5.7 mg, 21.6 μmol , 1.0 éq.). Un précipité se forme spontanément. Le mélange est agité 30 minutes à température ambiante puis Et_2O (5 mL) est ajouté. Après centrifugation et lavages à Et_2O , le complexe est isolé sous la forme d'un solide vert (32.1 mg, 19.9 μmol , 92%).

ESI-MS (CH_3OH) m/z : 1412.4 (calc. 1412.6 pour $[\mathbf{M}_{C_4NH_2} + \text{Cu}]^+$). **IR** (ATR) ν (cm^{-1}) : 892.2, 1053.4, 1075.6, 1241.2, 1379.6, 1404.3, 1476.0, 1589.7, 1740.4, 2109.1, 2898.2, 3463.5. **RPE** (CH_2Cl_2 , 100 K) : $g_{\perp} = 2.07$, $g_{\parallel} = 2.29$, $A_{\parallel} = 160$ G. **UV-Vis** (CH_2Cl_2) : $\lambda_{\text{max}} = 648$ nm, $\epsilon_{\text{max}} = 136$ $\text{cm}^{-1}\text{mol}^{-1}\text{L}$.

6.4 $[\text{Cu}^{\text{I}} \cdot \mathbf{M}_{C_4OH}](\text{ClO}_4)_2$

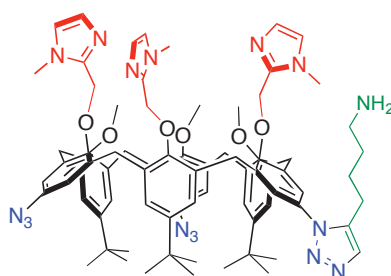


^1H RMN (500 MHz, CD_3CN , 300 K, après bullage de CO) δ (ppm) : 1.40 (s, 18H, $t\text{-Bu}$), 1.41 (s, 9H, $t\text{-Bu}$), 1.47 (m, 2H, γ), 1.58 (m, 2H, β), 2.28 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, δ), 3.50 (d, $J = 16$ Hz, 4H, ArCH_{eq}), 3.54 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, α), 3.58 (d, $J = 16$ Hz, 4H, ArCH_{eq}), 3.62 (s, 9H, $\text{OCH}_3 + \text{NCH}_3$), 3.69 (s, 6H, OCH_3), 3.76 (s, 3H, NCH_3), 4.01 (d, $J = 16$ Hz, 2H, ArCH_{ax}), 4.06 (d, $J = 16$ Hz, 2H, ArCH_{ax}), 4.20 (d, $J = 16$ Hz, 2H, ArCH_{ax}), 4.94 (d, $J = 13$ Hz, 2H, ImCH_2), 4.96 (s, 4H, ImCH_2), 5.06 (d, $J = 13$ Hz, 2H, ImCH_2), 5.75 (s, 2H, HAr_{N_3}), 5.84 (s, 2H, HAr_{N_3}), 6.47 (s, 1H, ImH), 6.54 (s, 2H, ImH), 6.58 (s, 2H, HAr_{tria}), 7.03 (s, 1H, ImH), 7.08 (s, 2H, ImH), 7.28 (s, 2H, $\text{HAr}_{t\text{-Bu}}$), 7.30 (s, 1H, H_{tria}), 7.35 (s, 4H, $\text{HAr}_{t\text{-Bu}}$).

7 Protection des calix[6]arènes monofonctionnalisés avec une amine

Les fonctions amines sont protégées par un groupement *tert*-butoxycarbonyle introduit en trois étapes à partir du complexe monofonctionnalisé : démétallation, protection, remétallation.

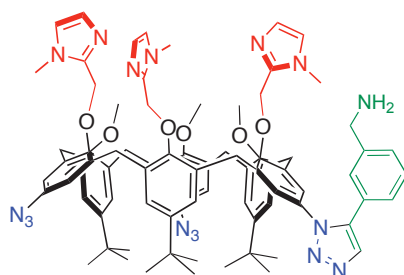
7.1 Ligand $\text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}$



Le complexe monofonctionnalisé $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ (200 mg, 124 μmol , 1.0 eq) est dissous dans le DCM (4 mL). NaOH_{aq} 1M (3 mL) est alors ajouté et le mélange biphasique est agité énergiquement pendant 12 heures à TA. La phase organique est séparée. La phase aqueuse est extraite au DCM (2x 5 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau distillée (2x 5 mL), séchées sur sulfate de sodium anhydre et évaporées. Le ligand $\text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2}$ est alors obtenu sous la forme d'un solide brun (171 mg, 118 μmol , 95 %).

^1H RMN (500 MHz, CD_3CN , 350 K) δ (ppm) : 1.05 (s, 18H, $t\text{-Bu}$), 1.11 (s, 9H, $t\text{-Bu}$), 1.35 (m, 2H, γ), 1.62 (m, 2H, β), 2.57 (m, 2H, δ), 2.67 (m, 2H, α), 2.76 (sl, 3H, OCH_3), 2.99 (sl, 6H, OCH_3), 3.39 (sl, 6H, NCH_3), 3.52 (sl, 3H, NCH_3), 3.80 (sl, 12H, ArCH_2), 4.76 (sl, 4H, ImCH_2), 4.90 (sl, 2H, ImCH_2), 6.69 (sl, 4H, HAr_{N_3}), 6.77-7.04 (m, 12H, $\text{ImH} + \text{HAr}_{t\text{-Bu}}$), 7.23 (sl, 2H, HAr_{tria}), 7.55 (s, 1H, H_{tria}). HRMS m/z : 1349.7516 (calc. 1349.7464 pour $[\text{M}_{\text{C}_4\text{NH}_2} + \text{H}]^+$). IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 976.8, 1107.7, 1181.9, 1238.7, 1288.2, 1476.0, 1594.6, 2104.2, 2893.3.

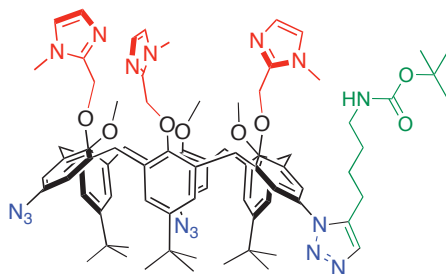
7.2 Ligand $M_{ArCH_2NH_2}$



Le complexe monofonctionnalisé $[Zn \cdot M_{ArCH_2NH_2}](ClO_4)_2$ (250 mg, 152 μ mol, 1.0 eq) est dissous dans le DCM (4 mL). $NaOH_{aq}$ 1M (3 mL) est alors ajouté et le mélange biphasique est agité énergiquement pendant 12 heures à TA. La phase organique est séparée. La phase aqueuse est extraite au DCM (2x 5 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau distillée (2x 5 mL), séchées sur sulfate de sodium anhydre et évaporées. Le ligand $M_{ArCH_2NH_2}$ est alors obtenu sous la forme d'un solide brun (206 mg, 149 μ mol, 98 %).

1H RMN δ (ppm) : Le spectre est large à température ambiante dans les solvants usuels et n'a pas été interprété. HRMS m/z : 1383.7335 (calc. 1383.7307 pour $[M_{ArCH_2NH_2} + H]^+$). IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 732.1, 791.4, 873.0, 910.0, 974.3, 1003.9, 1075.6, 1110.2, 1181.9, 1206.6, 1241.2, 1283.2, 1362.3, 1473.5, 1597.1, 2109.1 (N_3 , élong.), 2868.4, 2952.8, 3310.1.

7.3 Ligand M_{C_4NHBoc}

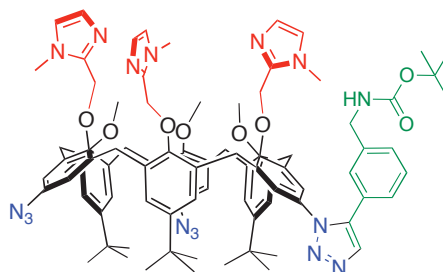


Le ligand calix[6]arène $M_{C_4NH_2}$ (150 mg, 111 μ mol, 1.0 eq) est dissous dans le THF distillé (3 mL) sous argon. La solution est refroidie à 0°C puis la triéthylamine (20 μ L, 144 μ mol, 1.2 eq) et Boc_2O (32 mg, 144 μ mol, 1.2 eq) sont ajoutés. Après agitation à TA pendant 12 heures, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu repris dans le DCM (10 mL) et une solution saturée de NH_4Cl (10 mL). La phase organique est séparée et la phase aqueuse extraite au DCM (2x 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau distillée (3x 10 mL) et séchées sur sulfate de sodium anhydre. Après évaporation, le ligand correspondant protégé M_{C_4NHBoc} est obtenu sous la forme d'un solide brun (156 mg, 108 μ mol, 97 %).

1H RMN (500 MHz, CD_3CN , 300 K avec excès de Zn^{II}) δ (ppm) : 1.35 (s, 18H, t -Bu), 1.38 (s, 18H, t -Bu + t -Bu(Boc)), 1.39 (m, 4H, β + γ), 2.39 (t, J = 7.5 Hz, 2H, δ), 2.92 (q, J = 6.0 Hz, 2H, α), 3.50-3.58 (m, 6H, $ArCH_{eq}$), 3.65 (s, 12H, OCH_3 + NCH_3), 3.66 (s, 3H, NCH_3), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 4.08 (sl, 6H, $ArCH_{ax}$), 5.05 (s, 4H, $ImCH_2$), 5.08 (s, 2H, $ImCH_2$), 5.81 (s, 2H, H_{ArN_3}), 5.86 (s, 2H, H_{ArN_3}), 6.33 (s, 2H, $H_{Ar_{tria}}$), 6.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H, ImH), 6.92 (d, J = 1.6 Hz, 2H, ImH), 7.36 (s, 1H, H_{tria}), 7.38 (s, 2H, $H_{Ar_{t-Bu}}$), 7.39 (d, J = 2.2 Hz, 2H, $H_{Ar_{t-Bu}}$), 7.41 (d, J

= 2.2 Hz, 2H, HAr_{t-Bu}), 7.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H, ImH), 7.44 (d, J = 1.6 Hz, 2H, ImH). **HRMS** m/z : 1449.7973 (calc. 1449.7988 pour [M_{C₄NH₂}+H]⁺). **IR** (ATR) ν (cm⁻¹) : 805.7, 870.8, 1011.4, 1046.0, 1079.9, 1181.9, 1243.7, 1258.5, 1594.6, 1709.7, 2108.2, 2853.5, 2918.4, 2962.7.

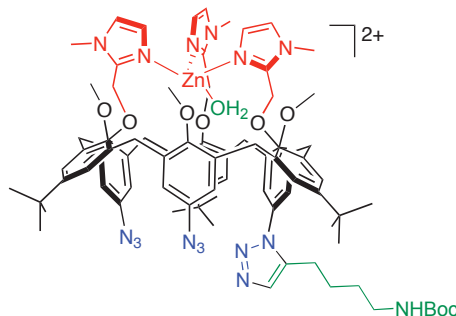
7.4 Ligand M_{ArCH₂NHBoc}



Le ligand calix[6]arène M_{ArCH₂NH₂} (180 mg, 130 μ mol, 1.0 eq) est dissous dans le THF distillé (3 mL) sous argon. La solution est refroidie à 0°C puis la triéthylamine (20 μ L, 144 μ mol, 1.2 eq) et Boc₂O (32 mg, 144 μ mol, 1.2 eq) sont ajoutés. Après agitation à TA pendant 12 heures, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu repris dans le DCM (10 mL) et dans une solution saturée de NH₄Cl (10 mL). La phase organique est séparée et la phase aqueuse extraite au DCM (2x 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau distillée (3x 10 mL) et séchées sur sulfate de sodium anhydre. Après évaporation, le ligand correspondant protégé M_{ArCH₂NHBoc} est obtenu sous la forme d'un solide brun (180 mg, 121 μ mol, 93 %).

¹H RMN (500 MHz, CD₃CN, 300 K avec excès de Zn^{II}) δ (ppm) : 1.28 (s, 18H, *t*-Bu), 1.38 (s, 9H, *t*-Bu), 1.42 (s, 9H, *t*-Bu(Boc)), 3.52 (d, J = 16.4 Hz, 2H, ArCH_{ax}), 3.54 (d, J = 16.4 Hz, 2H, ArCH_{ax}), 3.56 (d, J = 16.4 Hz, 2H, ArCH_{ax}), 3.63 (s, 12H, OCH₃ + NCH₃), 3.65 (s, 3H, NCH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 4.07 (m, 6H, ArCH_{eq}), 4.12 (d, J = 6.3 Hz, CH₂NHBoc), 5.03 (s, 4H, ImCH₂), 5.06 (s, 2H, ImCH₂), 5.79 (s, 2H, HAr_{N₃}), 5.87 (s, 2H, HAr_{N₃}), 6.22 (s, 2H, HAr_{tria}), 6.89 (s, 3H, ImH), 7.02 (m, 2H, HAr_{click}), 7.13 (m, 2H, HAr_{click}), 7.32 (s, 2H, ImH), 7.35 (s, 2H, HAr_{t-Bu}), 7.39 (s, 5H, HAr_{t-Bu} + ImH), 7.66 (s, 1H, H_{tria}). **HRMS** m/z : 1483.7811 (calc. 1483.7832 pour [M_{ArCH₂NHBoc}+H]⁺). **IR** (ATR) ν (cm⁻¹) : 873.0, 974.3, 1006.4, 1073.1, 1112.7, 1167.1, 1179.4, 1243.7, 1283.3, 1363, 1476.0, 1597.1, 1708.3 (Boc, élong.), 2109.1 (N₃, élong.), 2957.8.

7.5 [Zn·M_{C₄NHBoc}·(H₂O)](ClO₄)₂

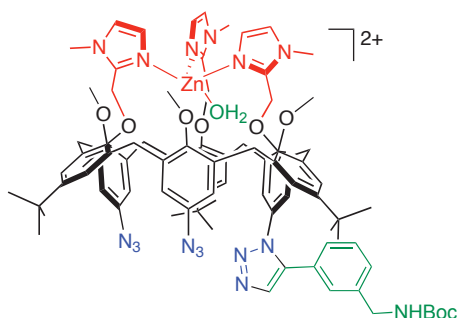


Zn(ClO₄)₂·6H₂O (15.7 mg, 42 μ mol, 1.0 eq) est ajouté à une solution de ligand M_{C₄NHBoc} (61 mg, 42 μ mol) dans du THF distillé in dry THF (2 mL). La solution est agitée 1 heure à TA puis de

l'éther (10 mL) est ajouté, entraînant la précipitation d'un solide blanc. Le mélange est centrifugé et lavé à l'éther (2x 5 mL). Après séchage sous vide, le complexe $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{NHBoc}} \cdot (\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$ est isolé sous la forme d'un solide blanc (71 mg, 41 μmol , 98%).

^1H RMN (500 MHz, CD_3CN , 300 K) δ (ppm) : 1.35 (s, 18H, *t*-Bu), 1.38 (s, 18H, *t*-Bu + *t*-Bu(Boc)), 1.39 (m, 4H, $\beta + \gamma$), 2.39 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, δ), 2.92 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H, α), 3.50-3.58 (m, 6H, ArCH_{eq}), 3.65 (s, 12H, $\text{OCH}_3 + \text{NCH}_3$), 3.66 (s, 3H, NCH_3), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 4.08 (sl, 6H, ArCH_{ax}), 5.05 (s, 4H, ImCH_2), 5.08 (s, 2H, ImCH_2), 5.81 (s, 2H, HAr_{N_3}), 5.86 (s, 2H, HAr_{N_3}), 6.33 (s, 2H, HAr_{tria}), 6.89 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, ImH), 6.92 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H, ImH), 7.36 (s, 1H, H_{tria}), 7.38 (s, 2H, $\text{HAr}_{t\text{-Bu}}$), 7.39 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{t\text{-Bu}}$), 7.41 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H, $\text{HAr}_{t\text{-Bu}}$), 7.43 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, ImH), 7.44 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H, ImH). **^{13}C RMN (125 MHz, CD_3CN , 300 K)** δ (ppm) : 28.8, 31.3, 31.8, 31.9, 35.2, 35.3, 61.1, 64.9, 116.6, 116.7, 123.0, 125.1, 128.1, 128.2, 130.0, 130.1, 130.2, 132.5, 132.7, 133.1, 136.2, 137.0, 137.1, 137.2, 148.1, 149.0, 149.1, 153.1, 155.3, 155.4. **IR (ATR)** ν (cm^{-1}) : 1102.8, 1211.5, 1364.8, 1438.9, 1709.9, 2109.1, 2957.8, 3454.0.

7.6 $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{ArCH}_2\text{NHBoc}} \cdot (\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$

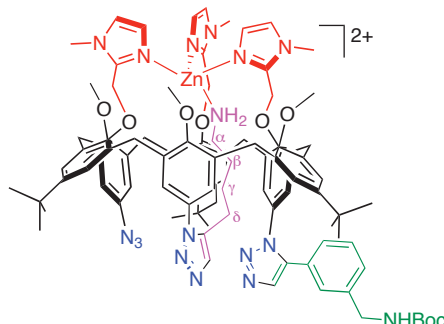


$\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (106 mg, 0.285 mmol, 1.0 eq) est ajouté à une solution de ligand $\text{M}_{\text{ArCH}_2\text{NHBoc}}$ (422 mg, 0.285 mmol) dans du THF distillé in dry THF (15 mL). La solution est agitée 1 heure à TA puis de l'éther (150 mL) est ajouté, entraînant la précipitation d'un solide blanc. Après filtration et séchage sous vide, le complexe attendu est isolé sous la forme d'un solide blanc (498 mg, 0.282 mol, 99%).

^1H RMN (500 MHz, CD_3CN , 300 K) δ (ppm) : 1.28 (s, 18H, *t*-Bu), 1.38 (s, 9H, *t*-Bu), 1.42 (s, 9H, *t*-Bu(Boc)), 3.52 (d, $J = 16.4$ Hz, 2H, ArCH_{ax}), 3.54 (d, $J = 16.4$ Hz, 2H, ArCH_{ax}), 3.56 (d, $J = 16.4$ Hz, 2H, ArCH_{ax}), 3.63 (s, 12H, $\text{OCH}_3 + \text{NCH}_3$), 3.65 (s, 3H, NCH_3), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 4.07 (ml, 6H, ArCH_{eq}), 4.12 (d, $J = 6.3$ Hz, CH_2NHBoc), 5.03 (s, 4H, ImCH_2), 5.06 (s, 2H, ImCH_2), 5.79 (s, 2H, HAr_{N_3}), 5.87 (s, 2H, HAr_{N_3}), 6.22 (s, 2H, HAr_{tria}), 6.89 (s, 3H, ImH), 7.02 (m, 2H, $\text{HAr}_{\text{click}}$), 7.13 (m, 2H, $\text{HAr}_{\text{click}}$), 7.32 (s, 2H, ImH), 7.35 (s, 2H, $\text{HAr}_{t\text{-Bu}}$), 7.39 (s, 5H, $\text{HAr}_{t\text{-Bu}} + \text{ImH}$), 7.66 (s, 1H, H_{tria}). **^{13}C RMN (125 MHz, CD_3CN , 300 K)** δ (ppm) : 28.8, 31.3, 31.8, 35.0, 35.1, 35.3, 44.7, 61.1, 61.3, 64.8, 64.9, 116.4, 116.8, 123.3, 125.1, 127.5, 128.2, 128.3, 129.1, 129.7, 130.1, 130.3, 132.2, 132.4, 132.6, 133.3, 133.9, 136.2, 136.8, 137.1, 137.2, 138.4, 141.8, 148.1, 148.9, 153.0, 155.3, 155.4, 156.4.

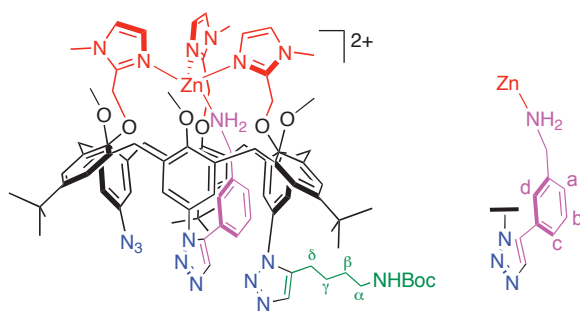
8 Calix[6]arènes présentant une chiralité inhérente

8.1 (\pm) -[Zn·Bis^{C₄NH₂}_{BnNHBoc}](ClO₄)₂



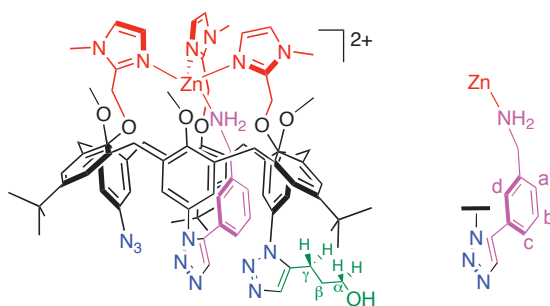
Le complexe [Zn·M_{BnNHBoc}·(H₂O)](ClO₄)₂ (174 mg, 99 μ mol, 1.0 eq) est mis en suspension dans une solution d'hex-5-yn-1-amine (38 mg, 390 μ mol, 3.9 eq) dans du toluène sec (30 mL) sous argon. Le mélange est chauffé à reflux sous argon pendant 3h35 puis laissé refroidir à TA. Le toluène est évaporé sous pression réduite et le résidu repris dans un minimum d'acétonitrile et précipité à l'éther. Le solide beige résultant est filtré, trituré à l'éther et séché à l'air (164 mg, 89 μ mol, 90 %).

¹H RMN (500 MHz, CD₃CN, 300 K) δ (ppm) : -1.05 (m, 1H, β), -0.98 (m, 1H, β'), -0.46 (m, 1H, γ), -0.32 (m, 1H, γ'), 0.86 (ml, 2H, $\alpha + \alpha'$), 1.19 (s, 9H, *t*-Bu), 1.28 (ml, 2H, $\delta + \delta'$), 1.32 (s, 9H, *t*-Bu), 1.34 (s, 9H, *t*-Bu), 1.41 (s, 9H, *t*-Bu), 2.21 (m, 2H, NH₂), 3.45-3.69 (m, 6H, ArCH_{eq}), 3.58 (s, 3H, OCH₃), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 3.74 (s, 6H, OCH₃+NCH₃), 3.77 (s, 3H, NCH₃), 3.81 (s, 3H, NCH₃), 4.07 (ml, 6H, ArCH_{ax}), 4.13 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H, ArCH₂NHBoc), 5.16 (d, $J = 10.4$ Hz, ImCH₂), 5.19 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, ImCH₂), 5.28 (ml, 2H, ImCH₂), 5.38 (sl, 2H, ImCH₂), 5.72 (sl, 1H, NHBoc), 6.09 (s, 1H, HAr_{N₃}), 6.18 (s, 1H, HAr_{N₃}), 6.19 (s, 1H, HAr_{tria}), 6.27 (s, 1H, HAr_{tria}), 6.38 (s, 1H, HAr_{tria}), 6.82 (s, 1H, HAr_{tria}), 6.90 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, ImH), 6.92 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, ImH), 6.96 (sl, 2H, HAr_{click}), 7.11 (sl, 1H, HAr_{click}), 7.12 (s, 1H, ImH), 7.22 (sl, 1H, HAr_{click}), 7.33 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, HAr_{*t*-Bu}), 7.36 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H, HAr_{*t*-Bu}), 7.38 (s, 1H, H_{triaBnNHBoc}), (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, HAr_{*t*-Bu}), 7.40 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, HAr_{*t*-Bu}), 7.40 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, HAr_{*t*-Bu}), 7.42 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, HAr_{*t*-Bu}), 7.43 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, HAr_{*t*-Bu}), 7.48 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, ImH), 7.49 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, ImH), 7.50 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, ImH), 7.76 (s, 1H, H_{triaC₄NH₂}). **¹³C RMN (125 MHz, CD₃CN, 300 K)** δ (ppm) : 21.1, 24.2, 28.7, 30.1, 30.6, 30.9, 31.6, 31.7, 34.8, 34.9, 35.0, 35.1, 41.0, 44.5, 61.3, 61.6, 62.0, 65.7, 79.5, 117.3, 124.0, 124.3, 124.5, 124.7, 125.0, 127.3, 128.1, 128.4, 128.5, 129.9, 130.1, 130.3, 132.2, 132.7, 132.8, 133.5, 133.8, 135.8, 136.1, 136.3, 136.4, 136.5, 136.6, 138.3, 141.8, 147.3, 149.0, 149.2, 149.3, 152.5, 154.9, 155.8, 156.1, 156.9. **IR (ATR)** ν (cm⁻¹) : 759.3, 880.4, 976.8, 999.0, 1095.4, 1162.1, 1184.4, 1201.7, 1233.8, 1364.8, 1478.5, 1503.2, 1705.8 (Boc), 2104.2 (N₃), 2957.8. **ES-MS** (MeCN) m/z : 821.8 (calc. 821.9 pour [Bis^{C₄NH₂}_{BnNHBoc}+Zn]²⁺). **HRMS** après démétallation m/z : 1602.8473 (calc. 1602.8543 pour [Bis^{C₄NH₂}_{BnNHBoc}+Na]⁺).

8.2 (\pm) -[Zn·Bis^{BnNH₂}_{C₄NHBoc}](ClO₄)₂

Le complexe [Zn·M_{C₄NHBoc}·(H₂O)](ClO₄)₂ (135 mg, 79 μmol, 1.0 eq) est mis en suspension dans une solution de 3-éthynylbenzylamine (31 mg, 237 μmol, 3.0 eq) dans du toluène sec (15 mL) sous argon. Le mélange est chauffé à reflux sous argon pendant 4h30 puis laissé refroidir à TA. Le toluène est évaporé sous pression réduite et le résidu repris dans un minimum d'acétonitrile et précipité à l'éther. Le solide blanc résultant est filtré, trituré à l'éther et séché à l'air (135 mg, 73 μmol, 93 %).

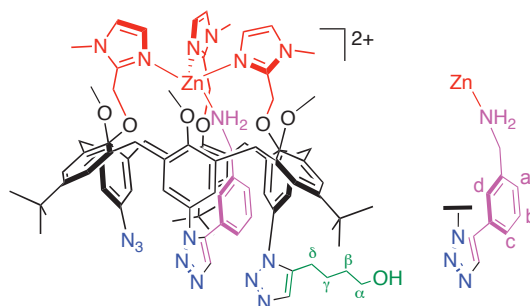
¹H RMN (500 MHz, CD₃CN, 300 K) δ (ppm) : 1.15 (m, 2H, β), 1.27 (s, 18H, *t*-Bu), 1.33 (m, 2H, γ), 1.40 (s, 18H, *t*-Bu), 1.46 (s, 18H, *t*-Bu), 2.56 (m, 2H, NH₂), 2.71 (m, 1H, α), 2.82 (m, 1H, α'), 3.37 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, ArCH_{eq}), 3.51 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, ArCH_{eq}), 3.61 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, ArCH_{eq}), 3.55 (s, 3H, OCH₃), 3.59 (s, 3H, OCH₃), 3.70 (d, *J* = 15.2 Hz, ArCH_{eq}), 3.74 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, ArCH_{eq}), 3.75 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, ArCH_{eq}), 3.76 (s, 3H, NCH₃), 3.77 (s, 3H, NCH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.93 (s, 3H, NCH₃), 4.06 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, ArCH_{ax}), 4.21 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, ArCH_{ax}), 4.24 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, ArCH_{ax}), 4.29 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, ArCH_{ax}), 4.39 (d, *J* = 15.2 Hz, 2H, ArCH_{ax}), 4.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, a), 4.95 (s, 1H, d), 5.04 (sl, 1H, NH_{Boc}), 5.22 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, ImCH₂), 5.22 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, ImCH₂), 5.24 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, ImCH₂), 5.29 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, ImCH₂), 5.41 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, ImCH₂), 5.47 (sl, 1H, HAr_{N₃}), 5.57 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, ImCH₂), 5.67 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H, ImCH₂), 5.77 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, b), 5.98 (sl, 1H, HAr_{N₃}), 6.30 (sl, 1H, HAr_{tria}), 6.52 (s, 1H, HAr_{tria}), 6.55 (s, 1H, HAr_{tria}), 6.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, c), 6.93 (s, 1H, ImH), 6.98 (s, 1H, ImH), 6.99 (s, 1H, ImH), 7.24 (sl, 1H, HAr_{*t*-Bu}), 7.29 (s, 1H, HAr_{tria}), 7.32-7.52 (m, 5H, HAr_{*t*-Bu} + H_{triaC₄NHBoc}), 7.53 (s, 1H, ImH), 7.54 (s, 1H, ImH), 7.55 (s, 1H, ImH), 7.69 (sl, 1H, HAr_{*t*-Bu}), 7.80 (s, 1H, H_{triaBnNH₂}). **ES-MS** (DCM) *m/z* : 821.9 (calc. 821.9 pour [Bis^{C₄NH₂}_{BnNH_{Boc}} + Zn]²⁺). **ES-MS** (MeOH après démétallation) *m/z* : 1602.7 (calc. 1602.8 pour [Bis^{C₄NH₂}_{BnNH_{Boc}} + H]⁺).

8.3 (\pm) -[Zn·Bis^{BnNH₂}_{C₃OH}](ClO₄)₂

Le complexe monofonctionnalisé $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{ClO}_4)_2$ (52 mg, 32 μmol , 1.0 eq) est mis en suspension dans une solution de 3-éthynylbenzylamine (13 mg, 99 μmol , 3.0 eq) dans le THF distillé (2 mL). Le mélange est chauffé à 70 °C sous argon pendant 5 jours. De l'éther (10 mL) est ajouté et le précipité blanc résultant est centrifugé, trituré à l'éther (3x 5 mL) et séché à l'air (53 mg, 31 μmol , 94 %).

^1H RMN (500 MHz, CD_3CN , 300 K) δ (ppm) : 1.27 (s, 9H, *t*-Bu), 1.28 (s, 9H, *t*-Bu), 1.38 (m, 2H, β), 1.46 (s, 9H, *t*-Bu), 2.50 (m, 1H, γ), 2.55 (m, 1H, γ'), 3.06 (m, 1H, α), 3.11 (m, 1H, α'), 3.37 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, ArCH_{eq}), 3.51 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, ArCH_{eq}), 3.55 (s, 3H, OCH_3), 3.59 (s, 3H, OCH_3), 3.63 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, ArCH_{eq}), 3.69 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, ArCH_{eq}), 3.73 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, ArCH_{ax}), 3.76 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, ArCH_{eq}), 3.75 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, ArCH_{eq}), 3.76 (s, 3H, NCH_3), 3.77 (s, 3H, NCH_3), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.92 (s, 3H, NCH_3), 4.08 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, ArCH_{ax}), 4.22 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, ArCH_{ax}), 4.23 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, ArCH_{ax}), 4.29 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, ArCH_{ax}), 4.39 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, ArCH_{ax}), 4.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, a), 4.94 (s, 1H, d), 5.22 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, ImCH_2), 5.24 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, ImCH_2), 5.29 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, ImCH_2), 5.41 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, ImCH_2), 5.49 (s, 1H, HAr_{N_3}), 5.57 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, ImCH_2), 5.67 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, ImCH_2), 5.87 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, b), 6.01 (s, 1H, HAr_{N_3}), 6.35 (s, 1H, $\text{HAr}_{\text{triaBn}}$), 6.49 (s, 1H, $\text{HAr}_{\text{triaBn}}$), 6.55 (s, 1H, $\text{HAr}_{\text{triaC}_3}$), 6.78 (d, $J = 8.2$ Hz, c), 6.93 (s, 1H, ImH), 7.00 (s, 2H, ImH), 7.24 (s, 1H, $\text{HAr}_{t\text{-Bu}}$), 7.24 (s, 1H, $\text{HAr}_{\text{triaC}_3}$), 7.34 (s, 1H, $\text{HAr}_{t\text{-Bu}}$), 7.36 (s, 1H, $\text{HAr}_{t\text{-Bu}}$), 7.39 (s, 1H, $\text{H}_{\text{triaC}_3}$), 7.41 (s, 1H, $\text{HAr}_{t\text{-Bu}}$), 7.52 (s, 1H, $\text{HAr}_{t\text{-Bu}}$), 7.54 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, ImH), 7.55 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, ImH), 7.56 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, ImH), 7.68 (s, 1H, $\text{HAr}_{t\text{-Bu}}$), 7.76 (s, 1H, H_{triaBn}). **ES-MS** (MeOH après démétallation) m/z : 1467.5 (calc. 1467.8 pour $[\text{Bis}_{\text{BnNH}_2}^{\text{C}_4\text{NH}_2} + \text{H}]^+$).

8.4 $(\pm)\text{-}[\text{Zn} \cdot \text{Bis}_{\text{C}_4\text{OH}}^{\text{BnNH}_2}](\text{ClO}_4)_2$

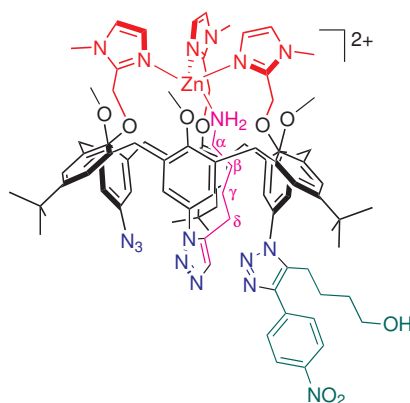


Le complexe monofonctionnalisé $[\text{Zn} \cdot \text{M}_{\text{C}_4\text{OH}}](\text{ClO}_4)_2$ (45 mg, 28 μmol , 1.0 eq) est mis en suspension dans une solution de 3-éthynylbenzylamine (11 mg, 84 μmol , 3.0 eq) dans le toluène sec (5 mL) sous argon. Le mélange est chauffé à reflux pendant 4h30 puis laissé refroidir à TA. De l'éther (15 mL) est ajouté et le précipité blanc résultant est filtré, trituré à l'éther (3x 10 mL) et séché à l'air (46 mg, 26 μmol , 95 %).

^1H RMN (500 MHz, CD_3CN , 300 K) δ (ppm) : 0.70 (m, 1H, β), 1.17 (m, 2H, $\beta' + \gamma$), 1.27 (s, 9H, *t*-Bu), 1.28 (s, 9H, *t*-Bu), 1.43 (m, 1H, γ'), 1.46 (s, 9H, *t*-Bu), 1.99 (m, 2H, δ), 2.51 (m, 4H, $\text{NH}_2 + \text{CH}_2\text{NH}_2$), 3.23 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, α), 3.37 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, ArCH_{eq}), 3.51 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, ArCH_{eq}), 3.55 (s, 3H, OCH_3), 3.59 (s, 3H, OCH_3), 3.61 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, ArCH_{eq}), 3.71 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, ArCH_{eq}), 3.71 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, ArCH_{ax}), 3.73 (d, $J =$

15.2 Hz, 1H, ArCH_{eq}), 3.75 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, ArCH_{eq}), 3.77 (s, 3H, NCH₃), 3.78 (s, 3H, NCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.93 (s, 3H, NCH₃), 4.09 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, ArCH_{ax}), 4.21 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, ArCH_{ax}), 4.24 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, ArCH_{ax}), 4.31 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, ArCH_{ax}), 4.41 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, ArCH_{ax}), 4.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, a), 4.94 (s, 1H, d), 5.23 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, ImCH₂), 5.25 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, ImCH₂), 5.30 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, ImCH₂), 5.43 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, ImCH₂), 5.46 (s, 1H, HAr_{N₃}), 5.58 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, ImCH₂), 5.69 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, ImCH₂), 5.77 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, b), 5.99 (s, 1H, HAr_{N₃}), 6.30 (s, 1H, HAr_{tria_{Bn}}), 6.51 (s, 1H, HAr_{tria_{Bn}}), 6.56 (s, 1H, HAr_{tria_{C₄OH}}), 6.76 (d, $J = 8.2$ Hz, c), 6.95 (s, 1H, ImH), 7.00 (s, 1H, ImH), 7.02 (s, 1H, ImH), 7.24 (s, 1H, HAr_{t-Bu}), 7.30 (s, 1H, HAr_{tria_{C₄}}), 7.34 (s, 1H, HAr_{t-Bu}), 7.36 (s, 1H, HAr_{t-Bu}), 7.39 (s, 1H, H_{tria_{C₄}}), 7.42 (s, 1H, HAr_{t-Bu}), 7.53 (s, 1H, HAr_{t-Bu}), 7.54 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, ImH), 7.55 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, ImH), 7.56 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, ImH), 7.69 (s, 1H, HAr_{t-Bu}), 7.78 (s, 1H, H_{tria_{Bn}}). **¹³C RMN (125 MHz, CD₃CN, 300 K)** δ (ppm) : 25.2, 25.9, 29.9, 30.5, 30.6, 30.9, 31.2, 31.5, 32.0, 32.1, 32.2, 33.5, 35.8, 35.9, 45.0, 61.9, 62.1, 62.3, 62.7, 66.1, 66.3, 117.4, 119.3, 121.7, 123.8, 125.1, 125.4, 125.6, 125.8, 126.2, 127.0, 128.0, 128.9, 128.9, 129.0, 129.1, 130.6, 130.7, 130.8, 130.9, 131.0, 131.1, 132.0, 132.2, 132.8, 133.0, 133.3, 133.4, 133.9, 134.5, 134.8, 135.0, 135.1, 135.7, 136.5, 136.6, 137.6, 137.9, 138.2, 138.5, 139.3, 147.7, 147.8, 148.0, 149.7, 149.8, 150.2, 152.5, 155.1, 155.2, 155.3, 155.5, 157.6. **IR (ATR)** ν (cm⁻¹) : 1101.5, 1080.6, 1100.3, 1201.7, 1231.3, 1288.2, 1364.8, 1456.2, 1476.0, 1592.2, 1740.4, 2104.2, 2923.0, 3469. **ES-MS (DCM)** m/z : 1643.7 (calc. 1643.7 pour [(±)-Bis^{BnNH₂}_{C₄OH} + Zn + ClO₄]⁺). **HRMS** après démétallation m/z : 1480.7994 (calc. 1481.8039 pour [(±)-Bis^{BnNH₂}_{C₄OH} + H]⁺).

8.5 (±)-[Zn·Bis^{C₄NH₂}_{NO₂ArC₄OH}](ClO₄)₂

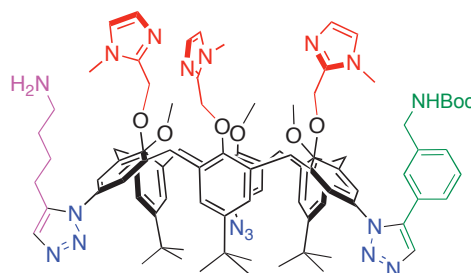


Le complexe monofonctionnalisé [Zn·M_{NO₂ArC₄OH}](ClO₄)₂ (23 mg, 13 μ mol, 1.0 eq) est mis en suspension dans une solution de C₄NH₂ dans le toluène (380 μ mol, 3.0 eq), complétée à 1.5 mL par du toluène sec sous argon. Le mélange est chauffé à reflux pendant 5h30 puis laissé refroidir à TA. De l'éther (15 mL) est ajouté et le précipité beige résultant est filtré, trituré à l'éther (3x 10 mL) et séché à l'air (19.7 mg, 12 μ mol, 92 %).

¹H RMN (250 MHz, CD₃CN, 300 K) δ (ppm) : -0.97 (ml, 2H, β), -0.32 (m, 2H, γ), 0.91 (m, 2H, α), 1.31 (s, 9H, *t*Bu), 1.33 (s, 9H, *t*Bu), 1.36 (s, 9H, *t*Bu), 1.4 (m, 6H, δ_{amine}) + β_{alcool} + γ_{alcool} , 2.30 (m, 2H, NH₂), 2.49 (sl, 1H, OH), 2.79 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, δ_{alcool}), 3.35 (ml, 2H, α_{alcool}), 2.43-2.75 (m, 6H, ArCH_{eq}), 3.59 (s, 3H, OCH₃ ou NCH₃), 3.67 (s, 3H, OCH₃ ou NCH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃ ou NCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃ ou NCH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃ ou NCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃

ou NCH_3), 3.9-4.3 (m, 6H, ArCH_{ax}), 5.07-5.48 (m, 6H, ImCH_2), 6.14 (s, 1H, HAr_{N_3}), 6.18 (s, 1H, HAr_{N_3}), 6.26 (s, 2H, HAr_{tria}), 6.63 (s, 1H, HAr_{tria}), 6.88 (s, 1H, HAr_{tria}), 6.91 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, ImH), 6.94 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, ImH), 6.97 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, ImH), 7.06 (s, 1H, $\text{H}_{\text{triaamine}}$), 7.35-7.55 (m, 10H, $\text{HAr}_{t\text{-Bu}} + \text{ImH} + \text{H}_{\text{triaalcohol}}$), 7.95 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, HAr_{NO_2}), 8.30 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, HAr_{NO_2}). **ESI-MS** (MeCN) m/z : 815.8 (calc. 815.8 pour $[(\pm)\text{-Bis}^{\text{C}_4\text{NH}_2}_{\text{NO}_2\text{ArC}_4\text{OH}} + \text{Zn} + \text{CH}_3\text{CN}]^{2+}$).

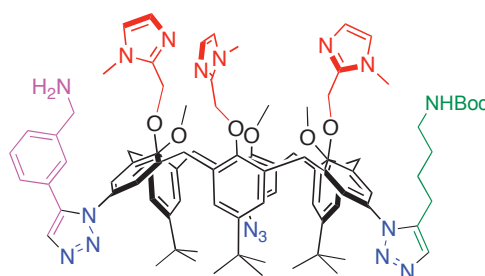
8.6 Ligand $(\pm)\text{-Bis}^{\text{C}_4\text{NH}_2}_{\text{BnNHBoc}}$



Le complexe bis-fonctionnalisé $(\pm)\text{-[Zn}\cdot\text{Bis}^{\text{C}_4\text{NH}_2}_{\text{BnNHBoc}}](\text{ClO}_4)_2$ (164 mg, 89 μmol , 1.0 eq) est dissous dans le DCM (5 mL). De la soude 15 % (250 μL , 0.9 mmol, 10 eq) et de l'eau distillée (5 mL) sont alors ajoutées et le mélange biphasique est agité à TA pendant 25 minutes. Les phases sont séparées, la phase aqueuse est extraite au DCM (3x 5 mL) et les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau distillée (2x 10 mL), séchées sur sulfate de sodium anhydre et évaporées sous pression réduite pour donner un solide brun (134 mg, 85 μmol , 95%).

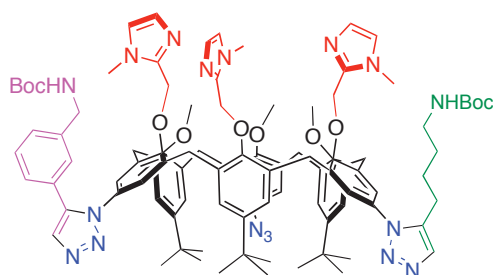
IR (ATR) ν (cm^{-1}) : 732.1, 907.6, 976.8, 1003.9, 1075.6, 1105.3, 1179.4, 1242.2, 1283.2, 1362.3, 1476.0, 1597.1, 1705.2, 2109.1, 2858.5, 2928.0, 2952.8. **HRMS** m/z : 1602.8473 (calc. 1602.8543 pour $[(\pm)\text{-Bis}^{\text{C}_4\text{NH}_2}_{\text{BnNHBoc}} + \text{Na}]^+$). **T_{fus}** : 205°C (décomp.).

8.7 Ligand $(\pm)\text{-Bis}^{\text{BnNH}_2}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}$



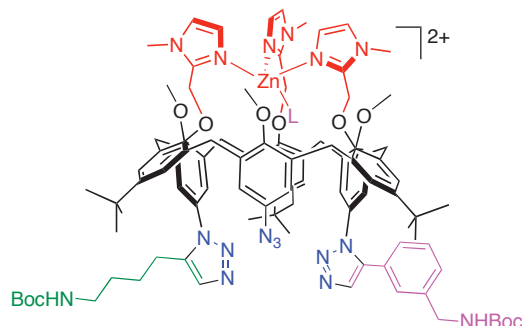
Le complexe bis-fonctionnalisé $[\text{Zn}\cdot\text{Bis}^{\text{BnNH}_2}_{\text{C}_4\text{NHBoc}}](\text{ClO}_4)_2$ (164 mg, 89 μmol , 1.0 eq) est dissous dans le DCM (5 mL). De la soude 15 % (250 μL , 0.9 mmol, 10 eq) et de l'eau distillée (5 mL) sont alors ajoutées et le mélange biphasique est agité à TA pendant 25 minutes. Les phases sont séparées, la phase aqueuse est extraite au DCM (3x 5 mL) et les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau distillée (2x 10 mL), séchées sur sulfate de sodium anhydre et évaporées sous pression réduite pour donner un solide brun (134 mg, 85 μmol , 95%).

ESI-MS (MeOH) m/z : 1602.7 (calc. 1602.8 pour $[(\pm)\text{-Bis}^{\text{C}_4\text{NH}_2}_{\text{BnNHBoc}} + \text{H}]^+$).

8.8 Ligand (\pm) -**Bis**<sup>BnNHBoc
C₄NHBoc</sup>

Le ligand calix[6]arène **Bis**<sup>C₄NH₂
BnNHBoc</sup> (115 mg, 73 μ mol, 1.0 eq) est dissous dans le THF distillé (3 mL) sous argon. La solution est refroidie à 0°C puis la triéthylamine (15 μ L, 109 μ mol, 1.5 eq) et Boc₂O (24 mg, 109 μ mol, 1.5 eq) sont ajoutés. Après agitation à TA pendant 2 heures, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu repris dans le DCM (10 mL) et dans une solution saturée de NH₄Cl (10 mL). La phase organique est séparée et la phase aqueuse extraite au DCM (2x 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau distillée (3x 10 mL) et séchées sur sulfate de sodium anhydre. Après évaporation, le ligand correspondant protégé **Bis**<sup>C₄NHBos
BnNHBoc</sup> est obtenu sous la forme d'un solide brun (104 mg, 62 μ mol, 85 %).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) : 803.8, 870.5, 991.6, 1110.2, 1169.5, 1243.7, 1261.0, 1280.7, 1359.8, 1476.0, 1703.4, 2104.2, 2965.5, 3320. **HRMS** m/z : 1680.9250 (calc. 1680.9248 pour [**Bis**<sup>BnNHBoc
C₄NHBoc</sup> + H]⁺).

8.9 (\pm) -[Zn·**Bis**<sup>ArCH₂NHBoc
C₄NHBoc</sup>·(H₂O)](ClO₄)₂

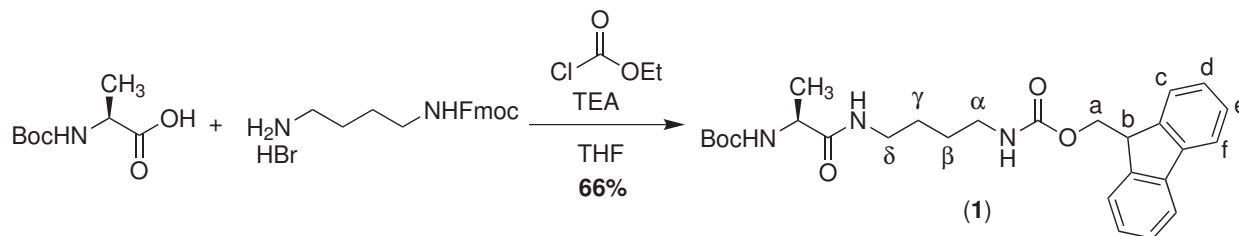
Une solution de Zn(ClO₄)₂·6H₂O (27 mg, 73 μ mol, 1.0 eq) dans le THF distillé (0.8 mL) est ajoutée à une solution de ligand **Bis**<sup>ArCH₂NHBoc
C₄NHBoc</sup> (122 mg, 73 μ mol, 1.0 eq) dans le THF distillé (5 mL). Un précipité apparaît instantanément. Après 15 minutes d'agitation à TA, 15 mL d'éther sont ajoutés et le précipité blanc est filtré, trituré à l'éther (3x 10 mL) et séché à l'air (139 mg, 71 μ mol, 98 %).

¹H RMN (500 MHz, CD₃CN, 300 K, solution concentrée) δ (ppm) : 1.22 (s, 18H, *t*Bu), 1.34 (s, 9H, *t*Bu), 1.36 (s, 9H, *t*Bu), 1.38 (m, 4H, β + γ), 1.41 (s, 9H, *t*Bu), 2.41 (ml, 2H, δ), 2.86 (ml, 2H, α), 3.46-3.72 (m, 6H, ArCH_{eq}), 3.62 (s, 3H, OCH₃ ou NCH₃), 3.64 (s, 9H, OCH₃ ou NCH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃ ou NCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃ ou NCH₃), 4.03-4.30 (ml, 6H, ArCH_{ax}), 4.10 (t, J = 6.0 Hz, ArCH₂NHBoc), 4.93-5.20 (m, 6H, ImCH₂), 5.25 (sl, 1H, NH), 5.51 (sl, 1H, NH), 5.60 (sl, 1H, HAr_{N₃}), 5.74 (sl, 1H, HAr_{N₃}), 6.23 (sl, 1H, HAr_{tria}), 6.50 (sl, 1H, HAr_{tria}), 6.56 (sl, 1H, HAr_{tria}), 6.89 (s, 1H, ImH), 6.91 (sl, 1H, HAr_{tria}), 6.93 (s, 1H, ImH), 7.00 (s, 1H, ImH), 7.04 (ml, 3H), 7.2-7.6 (m, 7H, HAr_{*t*Bu} + ArH), 7.43 (s, 1H, ImH), 7.45 (s, 1H, ImH), 7.49 (s, 1H,

ImH), 7.53 (sl, 1H, H_{tria}), 7.80 (sl, 1H, H_{tria}). **ESI-MS** (MeCN) m/z : 892.3 (calc. 892.4 pour $[(\pm)\text{-Bis}^{\text{C}_4\text{NH}_2}_{\text{BnNHBoc}} + \text{Zn} + \text{CH}_3\text{CN}]^{2+}$), 1842.6 (calc. 1842.8 pour $[(\pm)\text{-Bis}^{\text{C}_4\text{NH}_2}_{\text{BnNHBoc}} + \text{Zn} + \text{ClO}_4]^+$).

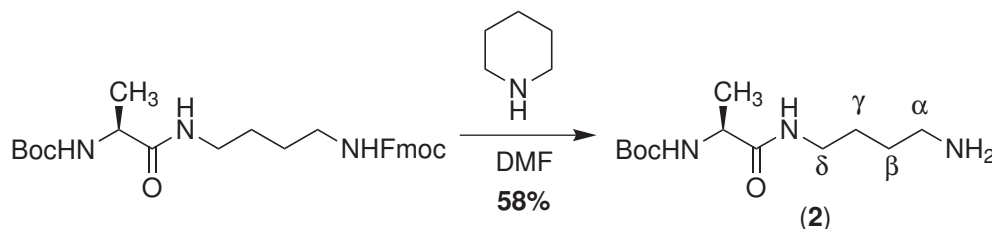
9 Synthèse des invités chiraux

9.1 Invité dérivé de l'alanine



À une solution sous argon de (*L*)-Boc-Ala-OH (48 mg, 0.26 mmol, 1.0 éq.) et de triéthylamine (36 μL , 0.26 mmol, 1.0 éq.) dans le THF distillé (2 mL) est ajouté goutte-à-goutte du chloroformiate d'éthyle (24 μL , 0.26 mmol, 1.0 éq.). Un précipité blanc est instantanément formé. Après 45 minutes d'agitation à TA, le précipité blanc est filtré sur fritté. Le filtrat contenant l'acide activé est ajouté goutte-à-goutte à une suspension de l'hydrobromure monoprotégé (100 mg, 0.26 mmol, 1.0 éq) dans le THF (2 mL). Enfin, de la triéthylamine (36 μL , 0.26 mmol, 1.0 éq) est ajouté au mélange qui est agité pendant 24 h. Le THF est ensuite évaporé et le résidu repris dans un mélange DCM/ H_2O . La phase aqueuse est extraite au DCM (2x 20 mL) et les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (2x 30 mL), séchées sur Na_2SO_4 et évaporées. Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (DCM/AcOEt, 50:50) pour donner le produit de couplage (1) sous la forme d'une poudre blanche (82 mg, 0.17 mmol, 66%).

^1H RMN (250 MHz, CDCl_3 , 300 K) δ (ppm) : 1.36 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.43 (s, 9H, *t*Bu), 1.52 (m, 4H, $\beta + \gamma$), 3.20 (m, 2H, α), 3.26 (m, 2H, δ), 4.13 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H, H_{gly}), 4.20 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_b), 4.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, H_a), 5.26 (sl, 1H, NH_{Fmoc}), 5.32 (sl, 1H, NHBoc), 6.73 (sl, 1H, NH_{amide}), 7.30 (t, $J = 7.7$ Hz, H_d), 7.39 (t, $J = 7.5$ Hz, H_e), 7.59 (d, $H = 7.7$ Hz, H_c), 7.76 (d, $J = 7.5$ Hz, H_f). **^{13}C RMN (63 MHz, CD_3CN , 300 K)** δ (ppm) : 18.8 (CH_3), 26.8 (β), 27.3 (γ), 28.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 39.1 (δ), 40.7 (α), 47.4 (CH_{ala}), 66.6 (a), 80.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 120.1 (f), 125.2 (c), 127.1 (d), 127.8 (e), 141.4 (C_{Fmoc}), 144.1 (C_{Fmoc}), 155.7 (CO_{Boc}), 156.7 (CO_{Fmoc}), 173.1 (CO_{amide}).

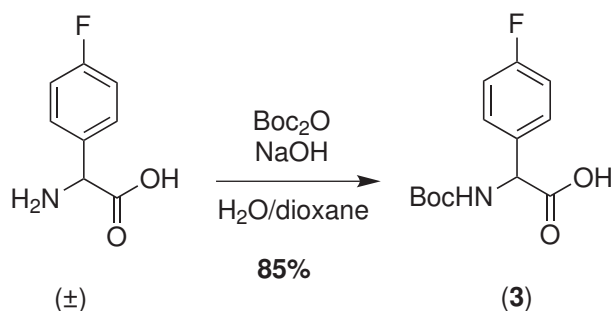


Le produit de couplage protégé (30 mg, 62 μmol , 1.0 éq.) est mis en solution dans le DMF (1 mL) avec de la pipéridine (0.1 mL). Le mélange est agité une nuit à TA puis le DMF et la pipéridine sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est repris dans un mélange $\text{Et}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$ et la phase organique est extraite à l'eau distillée (2x 3 mL). Les phases aqueuses sont rassemblées et lavées

à Et₂O (2x 5 mL) puis évaporées pour donner l'amine déprotégée (**2**) sous la forme d'une huile incolore (9.3 mg, 36 μ mol, 58%).

¹H RMN (250 MHz, CD₃CN, 300 K) δ (ppm) : 1.23 (d, J = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.41 (s, 9H, *t*Bu), 1.5 (m, 4H, β + γ), 2.60 (m, 2H, α), 3.13 (q, J = 6.4 Hz, 2H, δ), 4.13 (q, J = 7.0 Hz, 1H, H_{gly}), 3.95 (qt, J = 7.0 Hz, 1H, H_{gly}), 5.58 (sl, 1H, NH_{Boc}), 6.85 (sl, 1H, NH_{amide}). **¹³C RMN (62 MHz, CDCl₃, 300 K)** δ (ppm) : 18.8 (CH₃), 22.9 (β), 27.3 (γ), 28.5 (C(CH₃)₃), 29.9 (α), 39.4 (δ), 50.3 (CH_{ala}), 80.1 (C(CH₃)₃), 155.7 (CO_{Boc}), 172.8 (CO_{amide}). **ESI-MS, CH₃OH** m/z : 260.4 (calc. 260.3 pour [M+H]⁺).

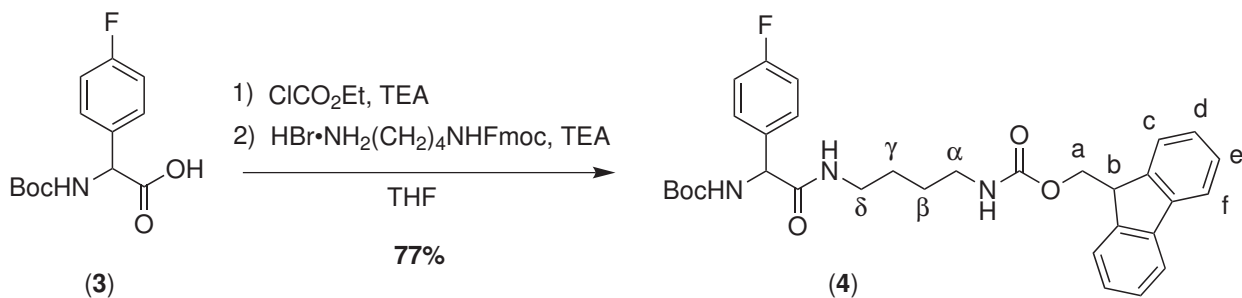
9.2 Invité dérivé de la 4-fluorophénylglycine



Le protocole utilisé correspond à la méthode décrite [16]. Les caractérisations spectroscopiques sont conformes à la littérature.

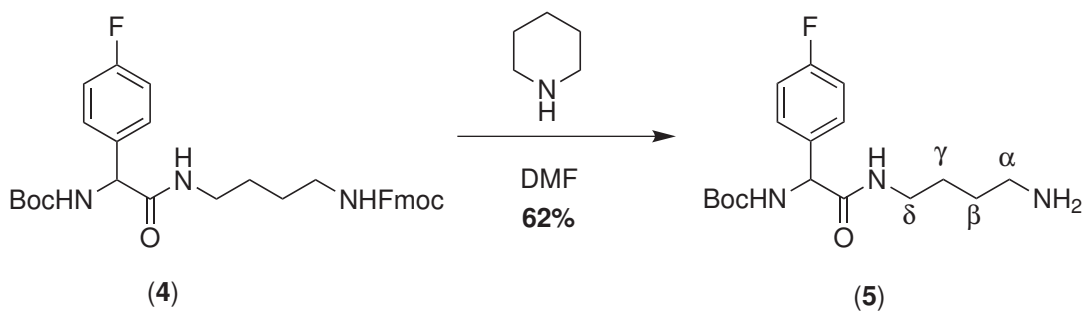
À une solution sous argon de 4-fluorophénylglycine racémique (500 mg, 2.96 mmol, 1.0 éq.) et de NaOH (178 mg, 4.4 mmol, 1.5 éq.) dans de l'eau distillée (20 mL) est ajoutée goutte-à-goutte et à 0°C une solution de Boc₂O (0.97 g, 4.4 mmol, 1.5 éq.) dans du dioxane distillé (20 mL). Après ajout, le mélange est agité à TA pendant 24 h. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est resolubilisé dans de l'eau distillée refroidie à 0°C. Après acidification à HCl 1M jusqu'à pH 2 à 0°C, un précipité apparaît. Le mélange est alors extrait à AcOEt (3x 20 mL) et les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau (2x 20 mL), séchées sur Na₂SO₄ et évaporées sous pression réduite. Le solide blanc collant obtenu est recristallisé dans un mélange heptane/AcOEt à 90°C pour donner l'acide carboxylique (**3**) sous la forme d'une poudre blanche (678 mg, 2.52 mmol, 85%).

¹H RMN (250 MHz, CD₃OD, 300 K) δ (ppm) : 1.44 (s, 9H, *t*Bu), 5.18 (s, 1H, H_{gly}), 7.08 (m, 2H, ArH), 7.42 (m, 2H, ArH). **¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, 300 K)** δ (ppm) : 28.1, 56.8, 78.4, 114.9, 115.1, 129.7, 129.8, 133.7, 155.1, 160.7, 162.6, 172.1. **ESI-MS, CH₃OH** m/z : 267.9 (calc. 268.0 pour [M-H]⁻). **IR (ATR)** ν (cm⁻¹) : 1657, 1730. **T_f** : 42°C.



À une solution sous argon de 4-fluorophénylglycine racémique (200 mg, 0.74 mmol, 1.0 éq.) et de triéthylamine (104 μ L, 0.74 mmol, 1.0 éq.) dans le THF distillé (3 mL) est ajouté goutte-à-goutte du chloroformiate d'éthyle (71 μ L, 0.74 mmol, 1.0 éq.). Un précipité blanc est instantanément formé. Après 45 minutes d'agitation à TA, le précipité blanc est filtré sur fritté. Le filtrat contenant l'acide activé est ajouté goutte-à-goutte à une suspension de l'hydrobromure monoprotégé (291 mg, 0.74 mmol, 1.0 éq) dans le THF (5 mL). Enfin, de la triéthylamine (104 μ L, 0.74 mmol, 1.0 éq) est ajouté au mélange qui est agité pendant 24 h. Le THF est ensuite évaporé et le résidu repris dans un mélange DCM/H₂O. La phase aqueuse est extraite au DCM (2x 20 mL) et les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau (2x 30 mL), séchées sur Na₂SO₄ et évaporées. Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (DCM/AcOEt, 50:50) pour donner le produit de couplage (**4**) sous la forme d'une poudre blanche (320 mg, 0.57 mmol, 77%).

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃, 300 K) δ (ppm) : 1.40 (s, 9H, *t*Bu), 1.44 (m, 4H, β + γ), 3.14 (m, 2H, α), 3.26 (m, 2H, δ), 4.21 (t, J = 6.6 Hz, 1H, H_b), 4.43 (d, J = 6.6 Hz, 2H, H_a), 4.79 (m, 1H, NH_{Fmoc}), 5.04 (sl, 1H, H_{gly}), 5.93 (sl, 1H, NH_{Boc}), 7.02 (t, J = 8.2 Hz, 2H, ArH), 7.27-7.46 (m, 4H, H_e + ArH), 7.59 (d, J = 7.2 Hz, 2H, H_c), 7.77 (d, J = 7.2 Hz, 2H, H_f). **¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃, 300 K)** δ (ppm) : 26.4 (β), 27.3 (γ), 28.4 (C(CH₃)₃), 39.4 (δ), 40.5 (α), 47.4 (b), 57.7 (C_{gly}), 66.7 (a), 80.3 (C(CH₃)₃), 115.8 (d, J_{C-F} = 21.6 Hz, C_{Ar}^{*o*-F}), 120.0 (f), 125.1 (c), 127.1 (d), 127.8 (e), 128.9 (d, J_{C-F} = 8.1 Hz, C_{Ar}^{*m*-F}), 134.7 (C_{Ar}^{*p*-F}), 141.1, 144.0, 155.3 (C_{Fmoc}), 156.7 (C_{Boc}).



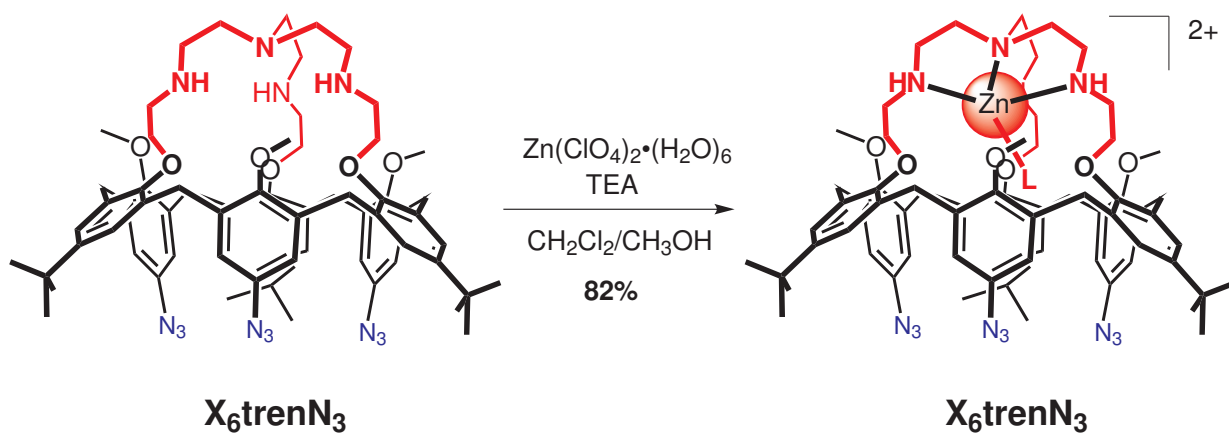
Le produit de couplage protégé (**4**) (60 mg, 107 μ mol, 1.0 éq.) est mis en solution dans le DMF (4 mL) avec de la pipéridine (0.4 mL). Le mélange est agité une nuit à TA puis le DMF et la pipéridine sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne d'alumine basique (DCM/CH₃OH/NH_{3(aq)} 92:8:0.01) pour donner l'amine déprotégée (**5**) sous la forme d'une huile incolore (22 mg, 66 μ mol, 58%).

¹H RMN (250 MHz, CD₃CN, 300 K) δ (ppm) : 1.26-1.48 (m, 4H, β + γ), 1.38 (s, 9H, *t*Bu), 2.56 (t, *J* = 7.6 Hz, α), 3.12 (q, *J* = 6.4 Hz, δ), 5.02 (d, *J* = 6.6 Hz, H_{gly}), 6.03 (sl, 1H, NH_{Boc}), 7.03

(sl, 1H, NH_{amide}), 7.09 (m, 2H, ArH), 7.39 (m, 2H, ArH). ¹⁹F RMN (282 MHz, CD₃CN, 300 K) δ (ppm) : 116.25. ¹³C RMN (63 MHz, CDCl₃, 300 K) δ (ppm) : 27.4 (β), 28.6 (C(CH₃)₃), 29.7 (γ), 39.9 (δ), 41.7 (α), 58.7 (C*_{gly}), 80.3 (C(CH₃)₃), 116.3 (d, J_{C-F} = 21.6 Hz, C_{Ar}^{o-F}), 130.3 (d, J_{C-F} = 8.1 Hz, C_{Ar}^{m-F}), 136.6 (C_{Ar}^{p-F}), 156.1 (CO_{Boc}), 163.4 (d, J_{C-F} = 243 Hz, C_{Ar}^{gem-F}), 171.0 (CO_{amide}). ESI-MS, CH₃OH *m/z* : 340.1 (calc. 340.2 pour [M+H]⁺).

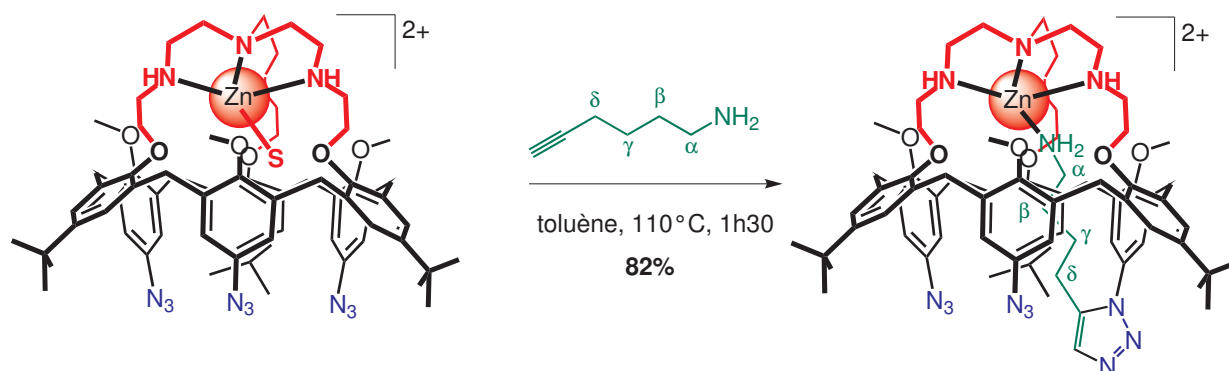
10 Dérivés du calix[6]tren

10.1 [Zn·X₆trenN₃·(H₂O)](ClO₄)₂



Du méthanol sec (1.0 mL), du dichlorométhane distillé (1.0 mL) et de la triéthylamine (6.4 μL, 45 μmol, 1.0 éq.) sont ajoutés sous argon à un mélange de calix[6]arène **X₆trenN₃** (50.1 mg, 45 μmol, 1.0 éq.) et de Zn(ClO₄)₂(H₂O)₆ (16.8 mg, 45 μmol, 1.0 éq.). Le mélange est agité sous argon pendant 30 minutes puis la solution est concentrée par bullage d'argon jusqu'à l'apparition d'un précipité. Du pentane (10 mL) est alors ajouté. Le précipité est soumis à trois cycles de centrifugation et de lavage au pentane, puis séché sous vide pour donner le complexe zincique sous la forme d'une poudre marron (52.2 mg, 37 μmol, 82%).

¹H RMN (250 MHz, CD₃CN, 300 K) δ (ppm) : 1.36 (s, 9H, *t*Bu), 1.38 (s, 9H, *t*Bu), 1.39 (s, 9H, *t*Bu), 2.7-4.25 (m, 30H, OCH₂, NCH₂, ArCH_{eq}), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 4.27-4.52 (m, 6H, ArCH_{ax}), 5.66 (d, *J* = 2.8 Hz, HAr_{N₃}), 5.74 (d, *J* = 2.8 Hz, HAr_{N₃}), 5.86 (d, *J* = 2.8 Hz, HAr_{N₃}), 5.92 (d, *J* = 2.8 Hz, HAr_{N₃}), 6.07 (d, *J* = 2.8 Hz, HAr_{N₃}), 6.15 (d, *J* = 2.8 Hz, HAr_{N₃}), 7.34 (d, *J* = 2.8 Hz, HAr_{*t*Bu}), 7.36 (d, *J* = 2.8 Hz, HAr_{*t*Bu}), 7.40 (d, *J* = 2.8 Hz, HAr_{*t*Bu}), 7.42 (d, *J* = 2.8 Hz, HAr_{*t*Bu}), 7.45 (d, *J* = 2.8 Hz, HAr_{*t*Bu}), 7.47 (d, *J* = 2.8 Hz, HAr_{*t*Bu}). ¹³C RMN (63 MHz, CD₃CN, 300 K) δ (ppm) : 30.0 (ArCH₂), 30.4 (ArCH₂), 31.1 (ArCH₂), 31.5 (ArCH₂), 31.6 (ArCH₂), 31.8 (C(CH₃)₃), 45.7 (NCH₂), 48.7 (NCH₂), 49.3 (NCH₂), 50.0 (NCH₂), 51.2 (NCH₂), 51.8 (NCH₂), 52.4 (NCH₂), 52.5 (NCH₂), 61.5 (OCH₃), 61.8 (OCH₃), 62.3 (OCH₃), 71.2 (OCH₂), 73.3 (OCH₂), 73.8 (OCH₂), 116.4 (CHAr_{N₃}), 116.7 (CHAr_{N₃}), 117.0 (CHAr_{N₃}), 117.1 (CHAr_{N₃}), 117.5 (CHAr_{N₃}), 117.9 (CHAr_{N₃}), 129.7, 129.8, 129.9, 130.2, 130.4, 131.4, 131.9, 132.7, 133.4, 134.3, 135.2, 136.0, 136.1, 136.6, 137.2, 137.3, 137.5, 137.6, 137.7, 137.8, 138.0, 148.6, 148.7, 149.0, 152.4, 152.8, 153.2, 153.3, 153.7, 155.2. ESI-MS, CH₃OH *m/z* : 628.8 (calc. 628.8 pour [M+Zn]²⁺).

10.2 $[\text{Zn} \cdot \text{trenM}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ 

Le complexe zincique $[\text{Zn} \cdot \text{X}_6\text{trenN}_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_2$ (29.8 mg, 20 μmol , 1.0 éq.) est mis à chauffer en présence de C_4NH_2 (en solution dans CDCl_3 (300 μL , 2.0 éq.) dans du toluène sec (1.3 mL). Le mélange est chauffé 1h30 puis le complexe est précipité au pentane. Après centrifugation, lavages au pentane (3x 5 mL) et séchage à l'air, le complexe monofonctionnalisé $[\text{Zn} \cdot \text{trenM}_{\text{C}_4\text{NH}_2}](\text{ClO}_4)_2$ est obtenu (solide brun, 26 mg, 16.7 μmol , 82%).

^1H RMN (250 MHz, CD_3CN , 300 K, excès NaOD) δ (ppm) : -1.09 (m, 2H, β), -0.15 (m, 2H, γ), 0.48 (m, 2H, α), 1.31 (s, 18H, $t\text{Bu}$), 1.38 (s, 9H, $t\text{Bu}$), 1.49 (m, 2H, δ), 2.54 (m, 6H, tren), 2.75 (m, 6H, tren), 2.94 (m, 6H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.47 (d, $J = 15$ Hz, 2H, ArCH_{eq}), 3.55 (d, $J = 15$ Hz, 2H, ArCH_{eq}), 3.66 (d, $J = 15$ Hz, 2H, ArCH_{eq}), 3.81 (s, 6H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.94-4.08 (m, 6H, OCH_2), 4.44 (d, $J = 15$ Hz, 4H, ArCH_{ax}), 4.57 (d, $J = 15$ Hz, 2H, ArCH_{ax}), 6.12 (d, $J = 2.3$ Hz, HAr_{N_3}), 6.32 (d, $J = 2.3$ Hz, HAr_{N_3}), 6.40 (d, $J = 2.3$ Hz, HAr_{tria}), 7.24 (s, 1H, H_{tria}), 7.36 (s, 4H, $\text{HAr}_{t\text{Bu}}$), 7.41 7.36 (s, 2H, $\text{HAr}_{t\text{Bu}}$). **ESI-MS, CH_3OH** m/z : 1356.6 (calc. 1356.7 pour $[\text{trenM}_{\text{C}_4\text{NH}_2} + \text{Zn} + \text{ClO}_4]^+$).

Bibliographie du chapitre

- [1] Gottlieb, H. E. ; Kotlyar, V. ; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512–7515.
- [2] *Org. Synth.* **1990**, *68*, 238–240.
- [3] Janssen, R. ; Verboom, W. ; Reinhoudt, D. ; Casnati, A. ; Freriks, M. ; Pochini, A. ; Ugozzoli, F. ; Ungaro, R. ; Nieto, P. ; Carramolino, M. ; Cuevas, F. ; Prados, P. ; de Mendoza, J. *Synthesis* **1993**, 380–386.
- [4] Sénèque, O. ; Rager, M. ; Giorgi, M. ; Reinaud, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6183–6189.
- [5] Redon, S. ; Li, Y. ; Reinaud, O. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7004–7008.
- [6] Coquiere, D. ; Marrot, J. ; Reinaud, O. *Chem. Commun.* **2006**, 3924–3926.
- [7] Colasson, B. ; Save, M. ; Milko, P. ; Roithová, J. ; Schröder, D. ; Reinaud, O. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4987–4990.
- [8] Patil, N. T. ; Lutete, L. M. ; Wu, H. ; Pahadi, N. K. ; Gridnev, I. D. ; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4270–4279.
- [9] Urgaonkar, S. ; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5752–5755.
- [10] Zhang, Q. ; Takacs, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 545–548.
- [11] Onizuka, K. ; Shibata, A. ; Taniguchi, Y. ; Sasaki, S. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5004–5006.
- [12] Saito, Y. ; Matsumoto, K. ; Bag, S. ; Ogasawara, S. ; Fujimoto, K. ; Hanawa, K. ; Saito, I. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3578–3588.
- [13] Taylor, E. ; Macor, J. ; French, L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1807–1812.
- [14] Tojino, M. ; Uenoyama, Y. ; Fukuyama, T. ; Ryu, I. *Chem. Commun.* **2004**, 2482–2483.
- [15] Minakawa, N. ; Ono, Y. ; Matsuda, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11545–11552.
- [16] Hupp, C. ; Tepe, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3406–3413.

Résumé

La chiralité inhérente, provenant d'une structure concave associée à une substitution dissymétrique, est la forme de chiralité la plus répandue et est une des bases fondamentales de la reconnaissance enzymatique : outre le fait que les briques constitutives des protéines présentent un carbone asymétrique, leur repliement définit la chiralité inhérente de la poche du site actif, et est responsable de l'étonnante sélectivité des réactions enzymatiques. De façon générale, les calixarènes ont été notamment utilisés afin de modéliser les processus enzymatiques complexes. Ils sont ainsi à la base de la construction de nombreux récepteurs moléculaires artificiels, capables de reconnaître des cations, des anions ou des molécules neutres par des interactions spécifiques. L'objectif de cette thèse est la synthèse de calix[6]arènes présentant une chiralité inhérente, en leur introduisant différentes fonctionnalités différentes en l'absence de carbone asymétrique, ainsi que l'étude de leurs propriétés de reconnaissance de molécules chirales. Cet objectif est indissociable du challenge classique de la chimie organique qu'est la monofonctionnalisation de molécules possédant plusieurs fonctions réactives équivalentes.

Dans un premier temps, nous avons utilisé une stratégie biomimétique et supramoléculaire pour monofonctionnaliser très sélectivement un complexe zincique de calix[6]arène portant trois bras imidazole ou un chapeau Tris(2-aminoÉthyl)AmiNe. En tirant profit de la nature réceptrice de ces complexes, différents substrats ont pu être greffés à la structure sur un seul des trois sites équivalents du grand col. Les limites de cette réaction « monoclick » biomimétique ont été quantifiées. Les complexes monofonctionnalisés sont de nouveaux objets aux propriétés réceptrices considérablement différentes des « complexes entonnoirs » décrits par notre équipe. Le contrôle de l'accès de la cavité des complexes de Zn(II), Cu(I) et Cu(II) pour des ligands exogènes a été étudié en présence de différents ligands compétiteurs. Par ailleurs, nous avons montré que dans le cas des complexes de cuivre, l'accès à la cavité pouvait être contrôlé par un switch électrochimique.

Nous avons également développé deux stratégies de synthèse de calix[6]arènes chiraux de façon inhérente à partir de précurseurs monofonctionnalisés, et nous avons synthétisé le premier « complexe entonnoir » présentant cette propriété. Sa chiralité a été mise en évidence par l'inclusion de ligands achiraux et chiraux. Nous avons également prouvé que ces phénomènes complexes pouvaient être étudiés simplement grâce à la technique RMN ^{19}F .

Mots-clés: Calix[6]arène, chiralité inhérente, monofonctionnalisation, désymétrisation, chiralité hélicoïdale, reconnaissance moléculaire, machine moléculaire, switch redox, biomimétisme, cycloaddition de Huisgen.

